

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Lars E. French

**Praktisches Vorgehen bei der operativen Versorgung  
von Patienten mit malignem Melanom**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Katharina Jahn**

aus Starnberg

**2020**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Kunte

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Karl-Georg Kanz

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2020

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1	Hintergrund und Zielsetzungen	3
1.2	Epidemiologie des malignen Melanoms	4
1.3	Ätiopathogenese des malignen Melanoms	5
1.4	Klinische Formen des malignen Melanoms	7
1.5	Diagnostik des malignen Melanoms	10
1.5.1	Klinische, nicht-invasive Diagnostik	10
1.5.2	Histologische Diagnostik	11
1.5.3	Initiale Ausbreitungsdiagnostik	12
1.6	Stadieneinteilung des malignen Melanoms	13
1.7	Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation	16
1.8	Therapie des malignen Melanoms	17
1.8.1	Therapie des Primärtumors	17
1.8.2	Therapie von Lymphknotenmetastasen	19
1.8.3	Adjuvante Therapie	20
1.8.4	Grundzüge der Therapie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien	21
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
3.1	Frage 1: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei der Nachexzision des biopsierten malignen Melanoms	28
3.2	Frage 2: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei der Nachexzision des nicht <i>in toto</i> exzidierten malignen Melanoms	30
3.3	Frage 3: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei klinischem Verdacht eines malignen Melanoms	31
3.4	Frage 4: Erwartete Gewebsretraktion des Präparats nach Entnahme und Aufarbeitung	34
3.5	Frage 5: Zeitpunkt der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach Exzision des primären malignen Melanoms	37
3.6	Frage 6: Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms	38
3.7	Frage 7: Blaue Farbstoffe im Rahmen der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation	44
3.8	Frage 8: Definition der Sentinel-Lymphknoten bei der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation	47
3.9	Frage 9: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie - Lentigo maligna (Melanom)	48
3.10	Frage 10: Abmessung des Sicherheitsabstandes der Nachexzision	50

<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
4.1	Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei der Nachexzision des biopsierten malignen Melanoms	51
4.2	Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei klinischem Verdacht eines malignen Melanoms	53
4.3	Gewebsretraktion des Präparats nach Entnahme und Aufarbeitung	57
4.4	Zeitpunkt der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach Exzision des primären malignen Melanoms	59
4.5	Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms	61
4.6	Blaue Farbstoffe im Rahmen der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation	65
4.7	Definition der Sentinel-Lymphknoten bei der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation	69
4.8	Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie - Lentigo maligna (Melanom)	72
4.9	Abmessung des Sicherheitsabstandes der Nachexzision	75
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung/Fazit</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>Anhänge</b>	<b>90</b>
7.1	Abkürzungsverzeichnis	90
7.2	Tabellenverzeichnis	93
7.3	Abbildungsverzeichnis	93
7.4	Fragebogen	95

# **1 Einleitung**

## **1.1 Hintergrund und Zielsetzungen**

Die Inzidenz des malignen Melanoms nimmt stetig zu und somit auch die Notwendigkeit der chirurgischen Versorgung. Die Mehrheit der Melanompatienten unterzieht sich nach Diagnosestellung einem weiteren operativen Eingriff. In der Regel handelt es sich hierbei um eine (Nach-)Exzision mit Sicherheitsabstand und gegebenenfalls eine Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation (SLNB).

Die letzten Jahre erbrachten rasante Fortschritte in der Effektivität neuer Systemtherapeutika für das fortgeschrittene maligne Melanom. Die damit verbundene Aussicht auf ein Langzeitüberleben von Hochrisikopatienten macht mehr denn je auch eine langfristige lokoregionäre Tumorkontrolle des malignen Melanoms erforderlich. Ein standardisiertes, reproduzierbares und hochqualitatives operatives Vorgehen ist hierfür unerlässlich. Werden die Empfehlungen der Leitlinien eingehalten, ist dies mit einer besseren Prognose für Patienten verbunden [1]. Dennoch bestehen auch in den aktuellen Leitlinien Handlungsspielräume für ein individuelles chirurgisches Vorgehen.

Mittels einer prospektiven Umfragestudie soll in dieser Arbeit das praktische Vorgehen bei der operativen Versorgung von Patienten mit malignem Melanom in deutschen Hautkliniken und Hautarztpraxen erfasst werden. Thematisiert werden das ein- oder zweizeitige Vorgehen bei der Exzision des primären malignen Melanoms, die Ermittlung des korrekten Sicherheitsabstands der Nachexzision, die Geweberetraktion nach Exzision und Aufarbeitung des Präparats, der Zeitpunkt und die Durchführung der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation sowie die Anwendung und mögliche Nebenwirkungen blauer Farbstoffe im Rahmen der SLNB.

Anhand der Antworten der dermatochirurgisch tätigen Kollegen sowie unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien und Literatur werden Empfehlungen zum praktischen Vorgehen bei der operativen Versorgung von Patienten mit malignem Melanom ausgearbeitet.

## 1.2 Epidemiologie des malignen Melanoms

Das maligne Melanom ist die aggressivste Form des Hautkrebses und für circa 90 % der Mortalität an kutanen Neoplasien verantwortlich [2].

Weltweit wird ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms in der hellhäutigen kaukasischen Bevölkerung in den letzten 5–6 Dekaden um 3–7 % pro Jahr beobachtet. Als wichtigster Grund der Zunahme der Melanomneuerkrankungen gilt die deutlich vermehrte Exposition gegenüber Ultraviolettstrahlung im Rahmen von Freizeit- und Urlaubsgewohnheiten [3].

Die höchsten Inzidenzraten konnten in Australien und Neuseeland mit jährlich mehr als 35 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und in Nordamerika mit jährlich mehr als 10 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner beobachtet werden. In Europa zeigt sich ein deutlicher Nord-Süd- beziehungsweise (bzw.) Ost-West-Gradient der Inzidenzraten. Während in Nord- und Westeuropa im Jahr 2000 8 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner festgestellt werden konnten, so waren es in Süd- und Osteuropa nur 4–5 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner. In Asien und Schwarzafrika tritt das maligne Melanom mit Inzidenzraten von 0,5–5 jährlichen Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner vergleichsweise selten auf [4]. Die unterschiedlichen Inzidenzraten begründen sich durch eine stärkere Hautpigmentierung bestimmter Bevölkerungsgruppen als Schutz vor dem malignen Melanom. Maligne Melanome der wenig oder nicht pigmentierten Palmar- und Plantar-, sowie Schleimhautmelanome treten jedoch auch bei Bevölkerungsgruppen mit starker protektiver Pigmentierung auf [5].

In Deutschland erkrankten im Jahr 2014 circa 21.200 Personen am malignen Melanom der Haut [6]. Mit einem Anteil von 4,5 % an allen Krebsneuerkrankungen stellt das maligne Melanom damit die fünft-häufigste Krebsursache sowohl bei Männern als auch bei Frauen dar [7].

Das Lebenszeitrisko an einem malignen Melanom zu erkranken liegt in Deutschland bei circa 2 %. Ein sprunghafter Anstieg der Inzidenzraten bei beiden Geschlechtern wurde seit 2008 beobachtet und kann als mögliche Folge des im Juli 2008 in Deutschland eingeführten Hautkrebsscreenings gesehen werden. Gesetzlich Versicherte beider Geschlechter haben ab dem Alter von 35 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf eine Hautuntersuchung durch einen Arzt mit entsprechender Fortbildung (u.a. Dermatologen, Hausärzte) [6].

Die trotz steigender Inzidenzraten weitgehend konstant bleibenden Sterberaten lassen sich durch günstigere Überlebensraten bei früher Diagnosestellung bzw. niedrigem Tumorstadium bei Diagnose begründen. Die Tumordicke ist der wichtigste prognostische Faktor des primären malignen Melanoms. So liegen die 10-Jahres-Überlebensraten bei

einer Tumordicke < 1,0 mm bei circa 95 %, bei einer Tumordicke zwischen 1,0 und 2,0 mm bei circa 83 %, bei einer Tumordicke zwischen 2,01 und 4,0 mm bei circa 68 % und bei einer Tumordicke von > 4 mm bei nur mehr circa 53 % [8].

Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt bei 60 Jahren, Männer erkranken im Mittel 7 Jahre später [6]. Bei Männern ist die bevorzugte Lokalisation des malignen Melanoms der Körperstamm, während bei Frauen meist die unteren Extremitäten betroffen sind. Mit zunehmendem Alter tritt das maligne Melanom jedoch häufiger in sonnenexponierten Arealen im Kopf-Hals-Bereich auf [3].

### **1.3 Ätiopathogenese des malignen Melanoms**

Das kutane maligne Melanom entsteht aus einer komplexen Wechselwirkung zwischen Umweltfaktoren und genetischer Disposition bzw. individuellen phänotypischen Faktoren. Einer der wichtigsten exogenen Risikofaktoren bei der Entstehung des malignen Melanoms ist die Ultraviolettstrahlung (UV-Strahlung). Die Schädigung der Haut durch UV-Strahlung wird durch verschiedene direkte und indirekte Mechanismen, wie die Bildung von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren und oxidativen Stress, verursacht. Die Rolle der UV-Exposition als Ursache für die Melanomentstehung zeigt sich durch eine höhere Inzidenz des malignen Melanoms in hellhäutigen (Hauttyp I und II) verglichen mit dunkelhäutigen (Hauttyp III-VI) Individuen und einem Breitengradabhängigen Anstieg der Melanominzidenz in der kaukasischen Bevölkerung mit Nähe des Wohnortes zum Äquator. Es ist jedoch weniger die kumulative UV-Strahlung ein Prädiktor für die Entstehung des malignen Melanoms an Stamm und Extremitäten (das heißt an weniger häufig sonnenexponierten Bereichen), als vielmehr die intermittierende Sonneneinstrahlung und Sonnenbrände in der Kindheit. Lediglich maligne Melanome im Kopf-Hals-Bereich (das heißt kontinuierlich sonnenexponierte Bereiche) sind mit einer erhöhten kumulativen UV-Exposition assoziiert [9].

Mutationsanalysen zeigen, dass Mutationen des v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF-Mutationen), die in 50 % der malignen Melanome nachgewiesen werden können, typischerweise an anatomischen Lokalisationen entstehen, die einer intermittierenden UV-Strahlung ausgesetzt sind. Tyrosinkinase KIT-Mutationen (c-Kit-Mutationen) und Cyclin-D1-Gen-Amplifikationen werden dagegen häufig in akrolentiginösen malignen Melanomen und Schleimhautmelanomen, sowie im Zusammenhang mit malignen Melanomen an Lokalisationen mit chronischer Sonnenexposition nachgewiesen, die meist keine BRAF-Mutationen zeigen [3]. Auch künstliche UV-Strahlung im Sinne von Solarium-Besuchen trägt wesentlich zu einem erhöhten Risiko der Melanomentstehung bei. So wird vor allem bei Frauen bei circa 7 %

aller malignen Melanome ein Zusammenhang mit der Verwendung von Solarien gesehen. Dies wird auch durch eine signifikante Erhöhung des Auftretens von malignen Melanomen im Bereich des Körperstammes bei Frauen über die letzten 15 Jahre deutlich, vor allem in Ländern, in denen der Besuch von Solarien beliebt ist [3].

Die wichtigsten phänotypischen Risikofaktoren für das maligne Melanom sind ein heller Hauttyp mit schlechter Bräunungsfähigkeit, Sommersprossen, multiple Naevi sowie klinisch atypische Naevi. Patienten mit einer hohen Anzahl von melanozytären Naevi (> 100) zeigten ein siebenfach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines malignen Melanoms, verglichen mit Patienten, die eine deutlich niedrigere Zahl an melanozytären Naevi (0–15) aufwiesen. Das Vorhandensein von atypischen melanozytären Naevi gilt als weiterer bedeutsamer Risikofaktor für das maligne Melanom. Patienten mit fünf atypischen Naevi zeigen ein sechsfach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines malignen Melanoms im Vergleich zu Patienten ohne atypische Naevi. Die Ätiologie der melanozytären Naevi ist komplex und wird beeinflusst durch die Interaktion mehrerer Gene und Umweltfaktoren [10].

Es entstehen jedoch nur circa 30 % der malignen Melanome direkt aus einem bereits zuvor bestehenden benignen melanozytären Nävus [2]. Dysplastische Nävi mit Zellatypien und insbesondere große kongenitale Nävi (Riesenzellnävi) weisen ein erhöhtes Risiko einer Melanomentstehung auf [11].

Erbliche Faktoren spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Melanomprädisposition. Eine positive Familienanamnese bezüglich eines malignen Melanoms ist mit einem circa zweifach erhöhten Melanomrisiko verbunden. In 30–40 % der Fälle kann das familiär gehäuft auftretende maligne Melanom auf Mutationen von zwei Genen, Cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A (CDKN2A) und Cyclin-dependent kinase 4 (CDK4), die eine bedeutsame Rolle in der Kontrolle des Zellzyklus spielen, zurückgeführt werden [3].

Die Penetranz dieser Genmutationen und somit die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von malignen Melanomen in Mutationsträgern ist variabel und anhängig von weiteren vererbten Cofaktoren und Umweltfaktoren, wie der UV-Belastung [12]. Eine Mutation des Breast cancer type 1 susceptibility protein (BRCA1)-assoziierten Proteins (BAP1) wurde in Familien mit gehäuften Fällen von uvealen und kutanen malignen Melanomen identifiziert [13]. Ein weiteres häufig mit malignen Melanomen assoziiertes Gen mit niedriger Penetranz ist das Melanocortin-1-Rezeptor-Gen (MC1R), ein G-Protein gekoppelter Rezeptor, der an das alpha-Melanozyten-stimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH) bindet. Loss-of-function-Polymorphismen in MC1R führen zu einer Verschiebung der Melanogenese vom photoprotektiven Eumelanin zu Pheomelanin, welches zu einem Phänotyp mit roter Haarfarbe, blasser Haut und Sommersprossen führt [14].



20 Loci des Genoms werden mittlerweile eine signifikante Bedeutung für das Risiko der Entstehung des kutanen malignen Melanoms zugeordnet. Davon befinden sich fünf in Regionen, von denen bekannt ist, dass sie mit der Pigmentierung zusammenhängen, drei in Naevus-assoziierten Regionen und vier in Regionen, die mit der Erhaltung der Telomere zusammenhängen [15].

Weitere Risikofaktoren des malignen Melanoms sind unter anderem eine Immunsuppression im Zusammenhang mit Organtransplantation, lymphoproliferative Erkrankungen oder eine Immunschwäche im Rahmen einer Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)- bzw. Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS)-Erkrankung [16].

#### **1.4 Klinische Formen des malignen Melanoms**

Nach der Klassifikation der World Health Organization (WHO) werden entsprechend einer von Clark et alii (et al.) entwickelten Einteilung klinisch und histologisch vier Melanomtypen unterschieden. Daneben existieren weitere seltenere klinische und histologische Varianten.

##### **Superfiziell spreitendes malignes Melanom**

Das mit 60–70 % am häufigsten diagnostizierte superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM) tritt meist im mittleren Erwachsenenalter in Bereichen, die einer intermittierenden Sonnenexposition ausgesetzt sind, wie dem Rücken (häufigste Lokalisation eines SSM bei Männern) und den Unterschenkeln (Prädilektionsstelle eines SSM bei Frauen) auf [2]. Circa 30 % der Patienten berichten über die Veränderung eines bereits zuvor bestehenden Pigmentmals. Klinisch stellt sich das SSM als unregelmäßig-begrenzte, bizarr konfigurierte Macula oder Plaque mit unterschiedlichen, inhomogenen Farbnuancen dar. Das SSM ist zunächst flach, im Verlauf können auch knotige Anteile auftreten (sekundär knotiges SSM). In der Frühphase zeigt sich stets ein intraepidermales Melanoma in situ, das sich durch vertikales Wachstum über die Basalmembran hinaus zu einem invasiven malignen Melanom mit Potential zur Metastasierung entwickelt. Histologisch zeigen sich in allen Ebenen der Epidermis proliferierende, einzelne oder nestförmig angeordnete, melanozytäre Zellen mit zytologischen Atypien (pagetoide Zellen). Dermale Tumoranteile enthalten unterschiedlich stark pigmentierte lymphoide oder spindelförmige, melanozytäre Tumorzellen. Häufig finden sich Bereiche mit Regression [17].

### **Noduläres malignes Melanom**

Die zweithäufigste Form des malignen Melanoms stellt das noduläre/knotige maligne Melanom (15–30 %) dar. Gefolgt von einer sehr kurzen horizontalen Wachstumsphase zeigt sich ein rasches vertikales Wachstum mit der Ausbildung knotiger Anteile. Meist entsteht das knotige maligne Melanom auf primär unauffälliger Haut. Es kann sich jedoch auch aus vorbestehenden Pigmentmalen oder aber in großen kongenitalen Nävuszellnävi (Riesenzellnävi) entwickeln. Klinisch zeigt sich meist ein relativ homogener, brauner oder schwarzer Nodulus mit schmalem schwarz-bräunlichem Randsaum. Häufig finden sich Ulzerationen der Hautveränderung sowie Blutungen in der Anamnese [2]. Histologisch zeigen sich intraepidermal typischerweise nur wenige atypische Melanozyten. Die Melanomzellen in der Dermis sind monomorph, rund bis oval mit hyperchromatischen Zellkernen [17].

### **Lentigo maligna Melanom**

Die Entwicklung des Lentigo maligna Melanoms (5–15 %) erfolgt aus einer bereits seit mehreren Jahren bis Jahrzehnten bestehenden Lentigo maligna (Melanoma in situ). Das Lentigo maligna Melanom (LMM) tritt meist bei älteren, weiblichen Patienten an sonnenexponierten Arealen, insbesondere im Gesicht auf. Zeigen sich in einer flächigen, inhomogenen hellbraunen Macula schwärzliche Infiltrate und Noduli, so ist dies ein klinischer Hinweis auf ein LMM [2]. Histologisch zeigen sich unter anderem eine basale Proliferation nestförmiger Aggregate atypischer Melanozyten, eine Beteiligung von Adnexstrukturen (Haarfollikel), sowie eine aktinische Elastose [17].

### **Akrolentiginöses malignes Melanom**

Das akrolentiginöse maligne Melanom (5–10 %) tritt an Handinnenflächen, Fußsohlen und an den Phalangen, insbesondere peri- und subungual auf. Das akrolentiginöse maligne Melanom ist der häufigste Subtyp des malignen Melanoms bei Patienten mit asiatischer oder afrikanischer Abstammung [18]. Klinisch zeigt sich zunächst eine unregelmäßig, inhomogen-pigmentierte Macula. Nach einer längeren horizontalen Wachstumsphase zeigt sich durch die Entstehung knotiger Anteile das vertikale Wachstum. Das Nagelmelanom kann durch ein Übergreifen der Pigmentierung auf Nagelfalz oder periunguale Haut (positives Hutchinson-Zeichen) diagnostiziert werden. Dies kann auch bei der Abgrenzung zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen, der subungualen Hämorrhagie und der benignen Melanonychia striata hilfreich sein [2]. Histologisch zeigen sich unter anderem Akanthose, eine verbreiterte Hornschicht, verlängerte Reteleisten und eine insbesondere intraepidermale, lentiginöse Proliferation von atypischen Melanozyten.

In der vertikalen Wachstumsphase bilden spindelförmige Tumorzellen und ein desmoplastisches Stroma einen nodulären Tumor [17].

### Weitere Melanom-Varianten

Das **Schleimhautmelanom** kann Mund, Rachen, Nasenhöhle, sowie den genitalen und anorektalen Bereich betreffen. Meist erfolgt die Diagnose des Schleimhautmelanoms erst in einem fortgeschrittenen Stadium und ist deshalb mit einer ungünstigen Prognose verbunden [2].

Das **amelanotische maligne Melanom** zeichnet sich durch den Verlust der Pigmentbildungsfähigkeit der entdifferenzierten Melanomzellen aus. Klinisch zeigt sich häufig lediglich ein rötlicher Nodulus. Die erschwerte klinische Diagnose des amelanotischen malignen Melanoms führt zu einer verzögerten Diagnosestellung und damit zu einer schlechten Prognose [2].

Ebenfalls schwer klinisch zu diagnostizieren ist das **desmoplastische maligne Melanom**, das sich klinisch häufig in Form einer hypertrophen Narbe oder ähnlich einem Dermatofibrom an sonnenexponierten Arealen, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich, darstellt. Das desmoplastische maligne Melanom zeichnet sich durch eine erhöhte Tendenz zu Lokalrezidiven aus und sollte deshalb gegebenenfalls postoperativ bestrahlt werden [2].

Das **spizoide maligne Melanom** ähnelt klinisch einem Spitz-Nävus und ist auch histologisch von diesem häufig schwer zu unterscheiden [2].

Das **okuläre maligne Melanom** der Choroidea, Iris oder Retina unterscheidet sich insbesondere in seinem Metastasierungsverhalten vom kutanen malignen Melanom. Aufgrund fehlender Lymphabflusswege im Bereich des Auges erfolgt die Metastasierung direkt hämatogen und primär in die Leber [2].

Lässt sich bei einem metastasierten malignen Melanom kein Primärtumor finden (circa 5 %) spricht man von einem **CUP-Syndrom (cancer of unknown primary)** oder einem **malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor**. Neben der spontanen vollständigen Regression eines kutanen malignen Melanoms kommt der Sitz des Primärtumors in Lymphknoten oder inneren Organen (Lungen, Zentralnervensystem (ZNS), Gastrointestinal- oder Urogenital-Trakt) in Frage [2].

## 1.5 Diagnostik des malignen Melanoms

### 1.5.1 Klinische, nicht-invasive Diagnostik

Eine frühe Diagnosestellung des malignen Melanoms ist für die weitere Prognose des Patienten entscheidend. Im Rahmen der klinischen Diagnostik sollte eine Ganzkörperuntersuchung mit Inspektion des kompletten Integuments und der angrenzenden, einsehbaren Schleimhäute erfolgen. Melanozytäre Hautveränderungen werden zunächst mittels der klinischen „ABCDE-Regel“ nach Asymmetrie, unregelmäßiger Begrenzung, inhomogenem Colorit, Durchmesser ( $> 6$  mm) und Veränderung („Evolution“) beurteilt. Die Pigmentläsion wird als suspekt eingestuft, wenn eines oder mehr der genannten Kriterien zutreffen. Erfolgt die Untersuchung durch einen erfahrenen Kliniker, können maligne Melanome mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 98 % diagnostiziert werden. Ein weiterer Ansatz zur klinischen Diagnose des malignen Melanoms, insbesondere bei Patienten mit vielen Pigmentmalen ist das Prinzip des „hässlichen Entleins“ („Ugly duckling“-Konzept). Während benigne melanozytäre Hautveränderungen meist alle ein relativ ähnliches Aussehen aufweisen, kann ein Pigmentmal mit einem andersartigen Aussehen als suspekt eingestuft werden [19].

Zur weiteren Beurteilung melanozytärer Hautveränderungen wird die dermatoskopische (auflichtmikroskopische) Untersuchung herangezogen. Durch eine zehnfache (bis maximal 40-fache) Vergrößerung können mittels dieser nicht-invasiven Diagnosetechnik in vivo morphologische Strukturen der Haut visualisiert werden, die für das bloße Auge nicht sichtbar sind. Zur Beurteilung der Dignität der Hautveränderung dienen verschiedene Diagnosekriterien wie beispielsweise die Musteranalyse nach Kittler [20] oder Scoring Systeme wie die 7-Punkte Checkliste nach Argenziano [21] und die in Tabelle 1 näher aufgeführte ABCD-Regel der Dermatoskopie nach Stolz [22].

Kriterium	Beschreibung	Punktwert	Gewichtungsfaktor
<b>Asymmetrie</b>	In keiner, einer oder zwei Achsen	0-2	1,3
<b>Begrenzung</b>	Abrupter Abbruch des Pigmentnetzes in 0-8 Segmenten	0-8	0,1
<b>Colour</b>	Unterschiedliche Farben: weiß, rot, hellbraun, dunkelbraun, blau-grau, schwarz	1-6	0,5
<b>Differential- struktur</b>	Netzwerk, strukturlose Areale, Punkte, Schollen, Streifen	1-5	0,5
<b>Dermatoskopiepunktwert <math>&lt; 4,75</math>: sehr wahrscheinlich benigne</b>			
<b>Dermatoskopiepunktwert zwischen 4,76 und 5,45: suspekter melanozytärer Veränderung</b>			
<b>Dermatoskopiepunktwert <math>&gt; 5,45</math>: hoher Melanomverdacht</b>			

Tabelle 1: ABCD-Regel nach Stolz (modifiziert nach Plewig et al.) [2]

Hierbei wird die melanozytäre Läsion mittels eines Punktesystems nach Asymmetrie (A), abruptem Abbruch des Pigmentnetzes im Randbereich (border) (B), verschiedenen Farben (colour) (C) sowie Differentialstrukturen (D) bewertet und in benigne, suspekt oder maligne eingestuft. Wird die Hautveränderung mittels der ABCD-Regel als unauffällig eingestuft, sollten im weiteren Verlauf das Gefäßmuster und mögliche Regressionszeichen beurteilt werden. So können milchig-rote, blaurote Schollen oder polymorphe haarnadelartige Gefäße, ebenso wie weißliche, narbenartige Areale auf ein malignes Melanom hinweisen. Im Gesicht können besondere Aspekte wie beispielsweise asymmetrische Follikelöffnungen und schwarze anuläre Streifen im Sinne eines anulär-granulären Musters zur Diagnose einer Lentigo maligna oder eines Lentigo maligna Melanoms führen. An Handinnenflächen und Fußsohlen kann ein inverses paralleles Leistenmuster typisch für ein malignes Melanom sein [2].

Die computergestützte sequentielle Videodermatoskopie ist bei Patienten mit zahlreichen melanozytären Nävi hilfreich, um insbesondere eine Veränderung der Nävi über einen längeren Zeitraum frühzeitig wahrzunehmen. Die digitale Dokumentation kann zur klinisch- bzw. dermatoskopisch-pathologischen Korrelation herangezogen werden.

Neben der Auflichtmikroskopie stehen weitere bildgebende und biophysikalische, nicht-invasive Methoden zur Beurteilung melanozytärer Hautveränderungen zur Verfügung. Die konfokale Lasermikroskopie stellt hochauflösend horizontale Schnitte der Haut bis in die oberflächliche Dermis mit zellulärem Auflösungsvermögen dar und eignet sich zur Differenzialdiagnostik pigmentierter Läsionen. Mittels elektrischer Impedanzspektroskopie wird anhand des Musters eines Stromflusses innerhalb einer melanozytäre Läsion diese nach regulärer oder irregulärer Anordnung ihrer Zellen beurteilt [23].

### **1.5.2 Histologische Diagnostik**

Die exakte Diagnose einer klinisch suspekten melanozytären Hautveränderung erfolgt durch die histologische Begutachtung des Exzidats der kompletten Läsion (Exzisionsbiopsie). Für eine korrekte Beurteilung und insbesondere um schwerwiegende Fehldiagnosen zu vermeiden, muss der Histopathologe über Vorbiopsien oder Voreingriffe informiert werden. Weitere, für die histologische Diagnosestellung wichtige Informationen sind die Entnahmestelle am Integument, die Bestandsdauer der Läsion und gegebenenfalls Informationen zu Form- und Farbveränderungen. Der histologische Befund enthält Angaben zum Melanomtyp nach der WHO-Klassifikation (siehe klinische Formen des malignen Melanoms), der Tumordicke nach Breslow, dem Vorhandensein von Ulzerationen und Mitosen. Die maximale Tumordicke nach Breslow (TD), gemessen an der Unterseite des Stratum corneum bis zur tiefsten Tumorzelle, stellt den wichtigsten

prognostischen Faktor des malignen Melanoms im Primärstadium dar [24]. Das Invasionslevel nach Clark wird häufig noch erwähnt, ist jedoch für die Klassifikation und Prognose nicht mehr von Bedeutung. Die Berücksichtigung der Mitoserate bei der Klassifikation dünner maligner Melanome mit einer TD von  $< 1$  mm hatte bereits zum Zeitpunkt ihrer Einführung zu kontroversen Diskussionen aufgrund einer unbefriedigenden Reproduzierbarkeit geführt. In der neusten, achten Version der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation wird der Mitoseindex in der Tumor, Nodes, Metastasen (TNM)-Klassifikation des malignen Melanoms nicht mehr verwendet. Der Mitoseindex bleibt jedoch weiterhin entscheidend für das therapeutische Vorgehen bei dünnen malignen Melanomen: Patienten mit einem malignen Melanom der TD  $\geq 0,75$  mm und  $< 1,0$  mm, das gleichzeitig einen erhöhten Mitoseindex ( $\geq 1$  Mitose/mm<sup>2</sup>) aufweist, sollten einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation zugeführt werden.

Die Assoziation mit einem melanozytären Nävus sowie das Vorhandensein einer Regressionszone sollten im histologischen Befundbericht beschrieben werden. Ebenso sollten der, mit einer schlechteren Prognose verbundene, Einbruch des Primärtumors in Blut- oder Lymphgefäße (Lymphangiosis melanomatosa) oder eine perineurale Infiltration erwähnt werden.

Häufig werden zur Bestätigung der Diagnose bzw. genaueren Differenzierung eines melanozytären Tumors immunhistologische Färbungen (z. B. S100B-Protein, Melanozyten-Antigen (Melan-A), Human Melanoma Black-45 (HMB45)) durchgeführt [25].

### **1.5.3 Initiale Ausbreitungsdiagnostik**

Ab Stadium IB (TD  $> 1$  mm) bis Stadium IIB wird als initiale weiterführende Diagnostik in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des malignen Melanoms lediglich die serologische Bestimmung des Tumormarkers S100B und eine Sonographie (7,5 MHz) der abführenden Lymphknoten empfohlen. Auf weitere bildgebende Untersuchungen wie CT-oder MRT-Diagnostik sollte bei asymptomatischen Patienten in diesen Tumorstadien verzichtet werden.

Ab Stadium IIC wird aufgrund eines erhöhten Metastasierungsrisikos des malignen Melanoms eine erweiterte initiale Ausbreitungsdiagnostik empfohlen. Hierzu gehören, neben der Bestimmung der serologischen Tumormarker S100B und Laktatdehydrogenase (LDH), eine Lymphknotenultraschalluntersuchung, sowie eine Schnittbildgebung, mittels Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie (PET-CT) des gesamten Körpers und Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels [25].

## 1.6 Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Die Tumorklassifikation erfolgt standardisiert nach der TNM-Klassifikation der AJCC. Das Tumorstadium, das das Ausmaß der Tumorausbreitung berücksichtigt, ist für die Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens und für die Einschätzung der Prognose unbedingt erforderlich.

Die vertikale Tumordicke am histologischen Präparat nach Breslow ist der wichtigste prognostische Faktor des malignen Melanoms, anhand dessen das T-Stadium des primären Melanoms bestimmt wird (Tabelle 2).

T-Klassifikation		Tumordicke nach Breslow/Ulzeration
<b>TX</b>		Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden z.B. nach Kürettage
<b>T0</b>		Kein Nachweis des Primärtumors
<b>Tis</b>		Melanoma in situ
<b>T1</b>	a	< 0,8 mm ohne Ulzeration
	b	< 0,8 mm mit Ulzeration 0,8 – 1,0 mm mit oder ohne Ulzeration
<b>T2</b>	a	> 1,0 – 2,0 mm ohne Ulzeration
	b	> 1,0 – 2,0 mm mit Ulzeration
<b>T3</b>	a	> 2,0 – 4,0 mm ohne Ulzeration
	b	> 2,0 – 4,0 mm mit Ulzeration
<b>T4</b>	a	> 4,0 mm ohne Ulzeration
	b	> 4,0 mm mit Ulzeration

Tabelle 2: T-Klassifikation des Primärtumors nach dem AJCC Staging-System (modifiziert nach Gershenwald et al.) [21]

In der neuesten, achten Fassung der AJCC Staging Empfehlungen, deren Umsetzung im Januar 2018 erfolgte, wurde die Verwendung des mitotischen Index eliminiert, der in der Fassung von 2009 noch berücksichtigt wurde. Die Einteilung des Primärtumors basiert lediglich auf der Tumordicke nach Breslow und dem Vorliegen einer Ulzeration des Primärtumors. Ein Tumor wird als T0 eingestuft, wenn kein Nachweis eines Primärtumors vorliegt. TX wird angegeben, wenn die primäre Tumordicke nicht bestimmt werden kann, beispielsweise wenn das maligne Melanom mittels Kürettage diagnostiziert wurde [26].

Die N-Klassifikation beschreibt den Befall der regionären Lymphknoten (Tabelle 3). Die regionären Lymphknoten entsprechen den Regionen des primären Lymphabflusses des Primärtumors. Als Satellitenmetastasen werden Tumorabsiedlungen in der Haut und Subkutis bezeichnet, die sich in einer Entfernung von weniger als 2 cm vom Primärtumor befinden. Intransit-Metastasen beschreiben Metastasen der Haut oder Subkutis, die sich entlang der ableitenden Lymphwege in einer Entfernung von mehr als 2 cm vom Primärtumor gebildet haben.

Die neue AJCC-Klassifikation ersetzt den Begriff Mikrometastase durch "klinisch okkulte Metastase", die nur mittels Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ersichtlich wird. Der Begriff Makrometastase wurde durch "klinisch nachgewiesene Metastase" ersetzt. Infolge der Änderungen in der N-Klassifikation existieren nun vier Stadium-III-Gruppen statt wie zuvor drei (Tabelle 5) [26].

N-Klassifikation	
<b>NX</b>	Lymphknoten können nicht beurteilt werden beispielsweise bei Z.n. Dissektion
<b>N0</b>	Keine Lymphknoten-Beteiligung (klinisch/radiologisch/histopathologisch)
<b>N1</b>	a Mikrometastase in <b>1</b> Lymphknoten (klinisch okkult)
	b Klinisch manifester Lymphknoten mit Metastase
	c Intransit-, Satelliten- oder Mikrosatelliten-Metastasen <b>ohne</b> Lymphknoten-Beteiligung
<b>N2</b>	a Mikrometastasen in <b>2 oder 3</b> Lymphknoten (klinisch okkult)
	b Metastasen in <b>2 oder 3</b> Lymphknoten, davon $\geq 1$ Makrometastase (klinisch manifest)
	c Metastasen in <b>1</b> Lymphknoten (klinisch okkult oder manifest) <b>und</b> Intransit-, Satelliten- oder Mikrosatelliten-Metastasen
<b>N3</b>	a $\geq 4$ Mikrometastasen in Lymphknoten
	b $\geq 4$ Mikrometastasen Metastasen in Lymphknoten, mindestens <b>1</b> davon klinisch manifest oder eingeschmolzene Lymphknoten
	c Metastasen in $\geq 2$ Lymphknoten (klinisch okkult oder manifest) oder eingeschmolzene Lymphknoten <b>und</b> Intransit-, Satelliten- oder Mikrosatelliten-Metastasen

Tabelle 3: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten nach dem AJCC Staging-System (modifiziert nach Gershenwald et al.) [21]

Mit der M-Klassifikation werden als Fernmetastasen Metastasen jenseits der regionären Lymphknoten aufgeführt (Tabelle 4). Die M-Klassifikation wurde um M1d erweitert, das



eine Beteiligung des Zentralnervensystems beschreibt, die bislang mittels M1c angegeben wurde. Zudem wird für jede Unterkategorie der M-Klassifikation der LDH-Wert angegeben (bezeichnet als "0" für "normwertig" und "1" für "erhöht") [26].

M-Klassifikation			LDH-Wert
<b>M0</b>		Kein Nachweis von Fernmetastasen	(0) normal (1) erhöht
<b>M1</b>	a	Fernmetastasen der Haut, des Weichteilgewebes (einschließlich Muskulatur) und/oder nicht-regionärer Lymphknoten	(0) normal (1) erhöht
	b	Lungenmetastasen mit oder ohne M1a Metastasierung	(0) normal (1) erhöht
	c	Fernmetastasen in anderen Organen außer ZNS mit oder ohne M1a und M1b Metastasierung	(0) normal (1) erhöht
	d	Fernmetastasen des ZNS mit oder ohne M1a, M1b und M1c Metastasierung	(0) normal (1) erhöht

Tabelle 4: M-Klassifikation der Fernmetastasen nach dem AJCC Staging-System (modifiziert nach Gershenwald et al.) [21]

Anhand der TNM-Klassifikation wird das maligne Melanom standardisiert in Stadien eingeteilt, die für Therapieentscheidungen und Aussagen zum Krankheitsverlauf herangezogen werden.

Stadieneinteilung			
<b>Stadium IA</b>	T1a – T1b	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T2b – T3a	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T3b – T4a	N0	M0
<b>Stadium IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Stadium IIIA</b>	T1a/b – T2a	N1a, N2a	M0
<b>Stadium IIIB</b>	T1a/b – T2a	N1b/c, N2b	M0
	T2b – T3a	N1a – N2b	
<b>Stadium IIIC</b>	T1a/b – T3a	N2c – N3c	M0
	T3b – T4a	N1a – N3c	
	T4b	N1a – N2c	
<b>Stadium IIID</b>	T4b	N3a/b/c	M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 5: Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach dem AJCC Staging-System (modifiziert nach Gershenwald et al.) [21]

## 1.7 Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation

Die lymphogene Metastasierung ist die häufigste Form der Metastasierung des invasiven malignen Melanoms, deren Risiko mit zunehmender Tumordicke steigt [27]. Der Metastasierungsstatus der regionären Lymphknoten ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren des malignen Melanoms im frühen Stadium [28].

Morton und Kollegen zeigten, dass die Metastasierung des malignen Melanoms vom primären Hautareal hin zu den regionären Lymphknoten einem prädiktiven Muster folgt. Sie definierten als Sentinel-Lymphknoten (SLN) den ersten Lymphknoten, in den die aus dem Primärtumor stammenden, afferenten Lymphgefäße drainieren. Der Begriff Sentinel-Lymphknoten beschreibt diesen Lymphknoten als Wächterlymphknoten, in dem die ersten metastasierten Tumorzellen abgefangen werden und sich die ersten Metastasen entwickeln [29]. Die Information über das Ausmaß des Tumorbefalls des SLN trägt im Rahmen der initialen Diagnostik zur Festlegung des Tumorstadiums (siehe N-Klassifikation der AJCC), der Prognose und möglichen adjuvanten Therapieoptionen bei. Die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation wird ab einer Tumordicke von 1,0 mm und fehlendem Hinweis auf lokoregionale- oder Fernmetastasierung empfohlen. Liegen weitere Risikofaktoren wie Ulzeration, erhöhte Mitoserate und ein jüngeres Lebensalter (< 40 Jahre) vor, wird die Empfehlung für eine Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation bereits ab einer Tumordicke von 0,75 mm ausgesprochen [25]. Zur Lokalisation des SLN wird am Tag oder Vortag der Operation eine Lymphabstromszintigraphie durchgeführt. Hierbei erfolgt zunächst die intrakutane Injektion einer radioaktiven Tracersubstanz (technetiummarkiertes Nanokolloid 99mTc) in die Umgebung der Exzisionsstelle/-narbe. Nach Anreicherung im Wächterlymphknoten wird dessen Position mittels Aufnahmen mit einer Gammakamera in zwei Ebenen bestimmt und die Projektion der Schnittpunkte der beiden Ebenen auf der Haut des Patienten markiert. Prä- und intraoperativ wird der SLN mittels akustischen Signals einer Gammasonde detektiert [30, 31].

Das Auffinden des SLN kann durch die unmittelbare präoperative intrakutane Injektion eines lymphgängigen Farbstoffes (z. B. Patentblau V/Methylenblau) in die Umgebung der Exzisionsstelle/-narbe durch blaue Anfärbung der Lymphbahnen und des SLN erleichtert werden. Ist der SLN vollständig von Tumorzellen durchsetzt, reichert sich häufig weder der Farbstoff noch das Radionuklid im Lymphknoten an. Aus diesem Grund empfiehlt sich die präoperative Durchführung einer Lymphknoten-Sonographie, um mögliche, bereits klinisch manifeste Lymphknotenmetastasen zu detektieren.

Ist das Auffinden des SLN mit der Gammasonde beispielsweise bei enger Nachbarschaft von Primärtumor und Wächterlymphknoten erschwert, können bildgebende Verfahren, wie

die Single-Photon-Emissionscomputertomographie/Computertomographie (SPECT/CT), die genaue Lokalisation der SLN erleichtern [32]. Aufgrund der hohen Strahlenbelastung und der hohen Kosten kommt dieses radiologische Verfahren jedoch nicht routinemäßig zur Anwendung.

Nach der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms wird jeder Lymphknoten, der szintigraphisch markiert ist, als Wächterlymphknoten beurteilt und empfohlen diesen zu entfernen [25]. Etwas differenzierter sehen viele Autoren die Definition des SLN in der Literatur: Jeder blaue Lymphknoten und jeder Lymphknoten, dessen szintigraphisch gemessene Aktivität 10 % oder mehr des am stärksten markierten Lymphknotens beträgt, wird als Wächterlymphknoten definiert [33, 34]

Die histopathologische Aufarbeitung des SLN orientiert sich an nationalen bzw. internationalen Protokollen, die neben der klassischen Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (H&E) auch immunhistochemische Färbungen (S100B, HMB45 und Melan-A) durchführen, um bereits kleinste Tumorabsiedlungen zu erfassen. Der histologische Befund sollte Angaben über den größten Durchmesser der größten Tumorzellansammlung in Zehntel Millimeter enthalten, des Weiteren über die maximale Eindringtiefe von Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym ausgehend von der Innenseite der Lymphknotenkapsel, die Invasion von Melanomzellen in die Lymphknotenkapsel oder den Kapseldurchbruch sowie die Lokalisation von Melanomzellen in perinodalen Lymphgefäßen informieren [25].

Die Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation stellt ein minimalinvasives Verfahren zur exakten Detektion okkulter Metastasen in den regionären Lymphknoten bei Patienten ohne klinische Hinweise auf eine Tumorausbreitung dar. Neben dem exakten Staging der Erkrankung ist das Ziel der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer Lymphknotendisektion (CLND) zur lokalen Tumorkontrolle profitieren könnten.

## **1.8 Therapie des malignen Melanoms**

### **1.8.1 Therapie des Primärtumors**

Besteht der Verdacht auf ein malignes Melanom, wird zur Diagnosesicherung und als erster Therapieschritt eine Exzisionsbiopsie durchgeführt, das heißt die komplette Exzision der melanozytären Läsion bis ins Fettgewebe mit einem lateralen Abstand von circa 2 mm. Hierbei wird berücksichtigt, dass für eine korrekte histologische

Diagnosestellung die Beurteilung der Gesamtarchitektur, der Symmetrie und der lateralen Begrenzung des Tumors von großer Bedeutung ist und nur am vollständigen Exzidat die maximale Tumordicke zweifelsfrei bestimmt werden kann.

Ist eine vollständige Exzision der suspekten Hautveränderung aufgrund der Größe oder Lokalisation (z.B. Akren, Gesicht, Schleimhäute) schwierig oder liegt eine unklare Pigmentveränderung vor, kann eine Inzisions- oder Probebiopsie erfolgen. Durch mehrere Studien wurde bisher widerlegt, dass die Inzisions- bzw. Probebiopsie zu einer Verschlechterung der Prognose durch mögliche Verschleppung von Tumorzellen und Tumorausbreitung führt [35–37].

Insbesondere bei der Teilentfernung einer Lentigo maligna ist jedoch zu bedenken, dass mögliche invasive Anteile eines begleitenden Lentigo-maligna-Melanoms histologisch nicht erfasst werden und somit die Dignität der melanozytären Läsion unterschätzt wird. Um Fehldiagnosen zu vermeiden, sollte der Histopathologe darüber informiert werden, dass eine Probebiopsie aus einem größeren Tumor vorliegt. Eine genauere Beschreibung der Entnahmestelle (z.B. Randbereich, knotige Anteile, Regressionszone) und gegebenenfalls ein klinisches oder dermatoskopisches Bild der Läsion sind für die histologische Diagnosestellung hilfreich [25].

Liegt die histologische Diagnose malignes Melanom vor und ist die exakte Tumordicke nach Breslow ermittelt, erfolgt als kurativer Therapieansatz, insbesondere zur Verhinderung von Lokalrezidiven, eine radikale Nachexzision um den Tumorrand bis auf die Muskelfaszie. Wurden noch vor einigen Jahrzehnten bei der Nachexzision ausgedehnte Sicherheitsabstände von bis zu 5 cm empfohlen, so konnte eine Vielzahl von Studien belegen, dass auch geringe Sicherheitsabstände die Prognose nicht verschlechtern und das Auftreten von Lokalrezidiven nicht begünstigen. In Abhängigkeit der Tumordicke gelten heute seitliche Sicherheitsabstände von bis zu 2,0 cm als ausreichend (Tabelle 6). Die Abmessung des Sicherheitsabstandes bzw. der Resektionsränder erfolgt primär klinisch durch den Operateur [25].

<b>Tumordicke nach Breslow</b>	<b>Stadium</b>	<b>Sicherheitsabstand</b>
Melanoma in situ	Tis	in toto
bis 2 mm	pT1, pT2	1,0 cm
> 2 mm	pT3, pT4	2,0 cm

**Tabelle 6: Empfohlene Sicherheitsabstände entsprechend der AWMF-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Version 3.1 [25]**

Im Gesicht und an den Akren ist das Einhalten der empfohlenen Sicherheitsabstände oftmals schwierig. In diesem Fall kann der Abstand der Nachexzision verringert und an die anatomischen Gegebenheiten angepasst werden. Um eine lückenlose Beurteilung der Tumorränder zu gewährleisten, ist eine histographisch kontrollierte Aufarbeitung des Gewebes anzustreben. Die Entscheidung für abweichende Sicherheitsabstände sollte gemeinsam mit dem Patienten im Rahmen einer ausführlichen Aufklärung erfolgen [25].

Eine Radiotherapie des Primärtumors mit kurativer Intention kann bei Patienten angewandt werden, bei denen eine operative Therapie aufgrund der Ausdehnung und Lage des Tumors zu schwerer Entstellung führt, oder die aufgrund von Alter und Allgemeinzustand für eine Operation nicht geeignet sind. Studien hierzu liegen nur für das Lentigo maligna Melanom vor und zeigen eine langfristige Rezidivfreiheit von 85–95 % [38].

Eine alternative Behandlungsmethode der Lentigo maligna bzw. des Melanoma in situ stellt mit Ansprechraten von 75–88 % die topische Therapie mit Imiquimod dar. Da hierbei keine histologische Beurteilung des Tumors erfolgt, muss darauf hingewiesen werden, dass möglicherweise ein invasives malignes Melanom übersehen und unzureichend behandelt wird [39].

### **1.8.2 Therapie von Lymphknotenmetastasen**

Sind Lymphknotenmetastasen des malignen Melanoms bereits klinisch manifest oder werden durch bildgebende Verfahren nachgewiesen und liegen keine weiteren Fernmetastasen vor, ist die Standardtherapie eine radikale Lymphknotendissektion mit kurativem Ansatz. Die Indikation einer kompletten Lymphknotendissektion bei Metastasen, die lediglich im Sentinel-Lymphknoten nachgewiesen werden und eine geringe Tumorlast aufweisen (Mikrometastasen < 1 mm), sollte kritisch mit dem Patienten diskutiert werden, da bisher in Studien keine Vorteile im rezidivfreien und im Gesamtüberleben gezeigt werden konnten. Insbesondere bei einem maximalen Metastasendurchmesser von < 0,1 mm oder dem Nachweis nur einzelner Tumorzellen im Sentinel-Lymphknoten kann auf eine weiterführende Lymphknotendissektion verzichtet werden. Bei größeren Metastasen im Sentinel-Lymphknoten (> 1 mm Durchmesser) sollte die komplette Lymphknotendissektion weiterhin empfohlen werden [25, 39]. Der Nutzen einer kompletten Lymphknotendissektion ist jedoch auch in diesen Fällen aktuell in der Diskussion [40, 41].

Sind drei oder mehr Lymphknoten befallen, ist ein Kaspeldurchbruch der Lymphknotenmetastase nachweisbar, weist die Lymphknotenmetastase einen Durchmesser > 3 cm auf oder liegt ein lymphogenes Rezidiv vor, so wird im Anschluss an

die radikale Lymphknotendisektion zur Verbesserung der Tumorkontrolle eine adjuvante Radiotherapie empfohlen [25].

### **1.8.3 Adjuvante Therapie**

Eine adjuvante Therapie mit niedrig dosiertem Interferon alpha (3 Mio. IE s.c., 3 x wöchentlich, über 18 Monate) wird Patienten ohne Nachweis von makroskopischen Fernmetastasen in Tumorstadien mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung (AJCC-2009-Tumorstadium IIA-IIIC) angeboten. Der Vorteil der adjuvanten Therapie (Prognoseverbesserung durch Zerstörung potentieller Mikrometastasen) muss ebenso wie die Einschränkung der Lebensqualität durch die Toxizität der Therapie und damit verbundene Nebenwirkungen mit dem Patienten diskutiert werden. Die Nebenwirkungen reichen von grippeartigen Symptomen, Fatigue, Muskel- und Gelenkschmerzen, Depressionen, Erhöhung der Leberwerte, bis zu Neutropenie [42].

Prospektive randomisierte Studien belegen eine signifikante Verbesserung des Disease Free Survival (DFS) und einige auch des Overall Survival (OS) unter der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Interferon alpha. Ein signifikanter Unterschied zwischen einem niedrig- und einem hochdosierten Therapieschema konnte nicht festgestellt werden [25, 39].

2015 erfolgte in den USA die Zulassung von Ipilimumab, einem Antikörper gegen das T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA4), in einer Dosierung von 10 mg/kg KG für die adjuvante Therapie des malignen Melanoms im Stadium III mit Lymphknotenmetastasen. Die Studie 18071 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) belegte eine signifikante Verbesserung des DFS und OS der Melanompatienten [43]. Aufgrund seiner signifikanten immunvermittelten Toxizität kommt Ipilimumab jedoch in Deutschland im adjuvanten Stadium nicht routinemäßig zur Anwendung. Ein „Off-label“-Einsatz kann mit Patienten im Stadium IIIA-C diskutiert werden [25].

Kürzlich wurde gezeigt (*CheckMate 238*-Studie), dass die adjuvante Therapie mit Nivolumab, einem Antikörper gegen das Programmed cell death protein 1 (PD-1), bei Patienten im Stadium IIIB, IIIC oder IV nach vollständiger Resektion der Melanommetasen zu einem signifikant längeren rezidivfreien Überleben und einer geringeren Rate an schweren Nebenwirkungen führt als eine adjuvante Therapie mit Ipilimumab [44]. Im Januar 2019 erhielt der PD-1 Antikörper Pembrolizumab die europäische Zulassung zur adjuvanten Monotherapie des malignen Melanoms im Stadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach einer vollständigen Resektion. In der Zulassungsstudie *KEYNOTE-054* war Pembrolizumab gegenüber Placebo mit einem signifikant längeren rezidivfreien Überleben assoziiert [45].

Die adjuvante Kombinationstherapie mit Dabrafenib plus Trametinib führte in der *Combi AD*-Studie zu einem signifikant geringeren Rezidivrisiko bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium III, die eine BRAF V600E oder V600K Mutation aufwiesen, verglichen mit Placebo [46]. Weitere Endpunkte dieser Studien, sowie andere laufende Studien (Vemurafenib/*BRIM-8*-Studie, Dabrafenib und Trametinib/*COMBI AD*-Studie), werden die künftigen Empfehlungen zur adjuvanten Therapie maßgeblich beeinflussen [47].

#### **1.8.4 Grundzüge der Therapie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien**

Liegen einzelne Fernmetastasen vor, die einer R0-Resektion ohne zu erwartendes funktionelles Defizit zugeführt werden können, sollte die operative Entfernung als Therapie der Wahl gesehen werden [25]. Die Exzision von solitären oder wenigen Metastasen ist insbesondere bei Patienten mit niedrigen serologischen Tumormarkern (S100, LDH) mit einem günstigen Outcome assoziiert. Im Falle von Hirnmetastasen ist die stereotaktische Strahlentherapie ebenso wirksam wie die operative Entfernung der Metastasen [39].

Die Indikation für eine systemische Therapie sind nicht operable regionale Metastasen und Fernmetastasen. Auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie des malignen Melanoms im Stadium IV zeigte sich in den letzten Jahren eine rasante Entwicklung, sowohl im Bereich der Immuntherapien als auch der zielgerichteten Therapien.

Eine für die Entwicklung und Progression des malignen Melanomas relevante Aktivierung des Rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF) - Mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) - Extracellular-signal regulated kinases (ERK) Signaltransduktionsweges durch eine BRAF-Mutation (BRAF-V600E oder BRAF-V600K) liegt bei circa 40–60 % der kutanen malignen Melanome vor [48]. Durch die hochselektiven BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib werden schnelle und hohe Tumoransprechraten bei Melanompatienten, die eine BRAF-Mutation aufweisen, erreicht. Die Entwicklung von Resistenzen im Laufe der Behandlung nach sechs bis sieben Monaten ist jedoch häufig. Die zusätzliche Inhibition des Mitogen-activated protein-Kinase (MAP-Kinase) Signalwegs durch eine Kombination mit MEK-Inhibitoren Trametinib und Cobimetinib verhindert oder verzögert diese Resistenzentwicklung. Des Weiteren führt die Kombinationstherapie zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechraten (64–76 % unter Kombinationstherapie vs. 45–54 % unter Monotherapie), des progressionsfreien Überlebens (9,4–11,4 Monate unter Kombinationstherapie vs. 5,8–8,8 Monate unter Monotherapie) und der Gesamtüberlebensraten 1 JÜR (72–79 % unter Kombinationstherapie vs. 65–70 % unter Monotherapie) [49, 50]. Eine Kombinationstherapie von BRAF- und MEK-Inhibitoren

(siehe Tabelle 7) ist deshalb der aktuelle Standard in der Behandlung von Patienten mit BRAF-Mutationen [39].

Häufige Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitoren sind Exantheme, Fatigue und Gelenkschmerzen. Vemurafenib führt zu einer signifikant gesteigerten Lichtempfindlichkeit/Phototoxizität, wohingegen Dabrafenib häufig eine Pyrexie verursacht. Eine weitere Nebenwirkung beider BRAF-Inhibitoren ist die Entstehung sekundärer kutaner Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome aufgrund einer paradoxen Aktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs in Keratinozyten. Diese Aktivierung kann durch Zugabe eines MEK-Inhibitors blockiert werden, sodass unter einer Kombinationstherapie weniger sekundäre Hauttumore auftreten. Eine asymptomatisch erhöhte Kreatinkinase sowie eine Medikamenten-induzierte Retinopathie sind bekannte Nebenwirkung der MEK-Inhibition [49].

Die Möglichkeit einer Immuntherapie mittels Checkpoint-Inhibitoren sollte bei allen Patienten mit nicht resezierbaren Metastasen geprüft werden [25]. Zur Anwendung kommen im Rahmen einer Monotherapie die monoklonalen Antikörper Nivolumab oder Pembrolizumab, die den Programmed cell death protein 1 (PD-1) Rezeptor blockieren. Dieser Mechanismus hebt die Hemmung der T-Zellen auf und führt dadurch zu einer gesteigerten Antitumor-Immunität und Autoimmunität.

Des Weiteren kann auch eine Kombinationstherapie eines PD-1 Antikörpers mit dem monoklonalen Antikörper Ipilimumab erfolgen. Ipilimumab blockiert das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA4) auf der T-Zelle und löst dadurch ebenfalls eine enthemmte Antitumor-Immunität aus [25].

Schwere immunvermittelte Nebenwirkungen wie beispielsweise Colitis, Hepatitis, Hypophysitis, Pneumonitis, Myositis, Pankreatitis, Thyreoiditis und neurologische Symptomatik treten häufig unter einer Immuntherapie, insbesondere bei einer Kombinationstherapie auf und erfordern ein interdisziplinäres Management [25]. Mit Ansprechraten von bis zu 58 % unter der Kombinationstherapie und bis zu 44 % unter der Monotherapie [51] zeigt sich die Immuntherapie der konventionellen Chemotherapie mit Ansprechraten von circa 4–14 % (*Paclitaxel plus Carboplatin, Paclitaxel, Carboplatin, Dacarbazin oder Temozolomid*) weit überlegen [52, 53]. Auch die Daten der Gesamtüberlebensraten, die bis zum jetzigen Zeitpunkt vorliegen sind vielversprechend: PD-1- plus CTLA4-Inhibition: 3-JÜR 58 % [54]; PD1-Monotherapie: 3-JÜR > 50 % [54, 55].

Derzeit liegen noch keine Daten vor, ob Melanompatienten mit einer BRAF-Mutation im Stadium IV als firstline Therapie eine BRAF-/MEK-Hemmung erhalten sollten oder ob die zielgerichtete Therapie erst nach Anschluss an eine Immuntherapie verabreicht werden



sollte. Laufende Studien über die beste Sequenzierung von zielgerichteter Therapie werden diese Frage beantworten.

Eine weitere Immuntherapie stellt die onkolytische Virustherapie mit Talimogene Laherparepvec (T-VEC) dar. T-VEC ist ein gentechnisch verändertes Herpesvirus, das sich in den Tumoren repliziert und den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden-Faktor (GM-CSF) produziert, um somit das Immunsystem zu stimulieren und die Karzinogenese und das Fortschreiten des Tumorwachstums zu verhindern. Die Zulassung erfolgte 2016 für die Behandlung des metastasierten, inoperablen malignen Melanoms im Stadium IIIB, IIIC oder IV M1a ohne Metastasen in Knochen, Hirn und Lunge oder andere viszerale Fernmetastasen. Die Injektion von maximal 4 ml Gesamtvolumen erfolgt intratumoral in zweiwöchentlichen Abständen. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die intraläsionale Injektion von T-VEC mit der Injektion von GM-CSF bei Patienten im Stadium IIIB bis Stadium IV verglichen. Ein anhaltendes Ansprechen wurde bei 25,2 % der mit T-VEC behandelten Patienten ohne viszerale Fernmetastasen beobachtet gegenüber 1,2 % der Patienten, die GM-CSF subkutan erhielten [56].

Ein kleiner Teil der malignen Melanome, unter anderem Schleimhautmelanome, weist eine c-KIT-Mutation auf, die in circa 23 % auf eine Behandlung mit dem c-KIT-Inhibitor Imatinib anspricht [39].

Eine Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog-Mutation (NRAS-Mutation) wird in 15–20 % der kutanen malignen Melanome nachgewiesen. Derzeit steht jedoch kein direkt NRAS-inhibierendes Molekül zur Verfügung. Im Rahmen von Studien werden Patienten mit NRAS-Mutationen mit MEK-Inhibitoren wie Binimetinib und Pimasertib therapiert [39]. Konventionelle Mono- und Polychemotherapie-Schemata sind den Therapieschemata der Immuntherapien und zielgerichteten Therapien deutlich unterlegen und werden in der Regel nur noch als second- oder third-line Therapien bei Patienten mit Resistenz gegen eine BRAF-/MEK-Hemmung oder eine Checkpoint-Blockade angewandt [25].

Eine Hauptindikation der Radiotherapie ist die palliative Behandlung von symptomatischen Knochenmetastasen, die mit Schmerzen, einem erhöhten Frakturrisiko und neurologischen Symptomen bei Kompression des Spinalkanals einhergehen. Hier zeigen sich Ansprechraten einer Strahlentherapie von 67–85 %. Des Weiteren kann bei multiplen symptomatischen Hirnmetastasen eine Ganzhirnbestrahlung angeboten werden. Liegen einzelne Hirnmetastasen vor, ist eine stereotaktische Bestrahlung vorzuziehen. Die Strahlentherapie kann mit einer Immuntherapie kombiniert werden [25, 39].

Zugelassene Therapie	Dosierung
Nivolumab	3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen
Pembrolizumab	2 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen
Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. plus Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen, 4 Zyklen dann Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen
T-VEC (Talimogene Laherparepvec)	4 ml Gesamtinjektionsvolumen Erstdosis $10^6$ PFU/ml ; nach 3 Wochen $10^8$ PFU/ml alle 2 Wochen für mindestens 6 Wochen solange injizierbare Läsionen vorhanden sind
Dabrafenib plus Trametinib	Dabrafenib 150 mg 2x täglich oral Trametinib 2 mg 1x täglich oral
Vemurafenib plus Cobimetinib	Vemurafenib 960 mg 2x täglich oral Cobimetinib 60 mg 1x täglich oral für 21 Tage, gefolgt von 7 Tage Pause

**Tabelle 7: Übersicht zugelassener Systemtherapien des metastasierten malignen Melanoms (modifiziert nach Garbe et al.) [31]**

## 2 Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinische, deskriptive Umfragestudie, die mit Unterstützung der Dermatological Study Initiative (DESSI) der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC) durchgeführt wurde.

Mittels eines für diese Studie entwickelten Fragebogens (siehe Anhang 7.4) soll das Vorgehen chirurgisch tätiger Dermatologen bei der operativen Versorgung von Melanompatienten untersucht werden.

Mit den Fragen wurden Themen zur operativen Therapie des malignen Melanoms aufgegriffen, die in der vorliegenden AWMF-Leitlinie teils unpräzise formuliert sind. Somit liegt für diese Fragestellungen ein Interpretationsspielraum vor, der auf eine unterschiedliche Handhabung des operativen Vorgehens bei der Melanomtherapie schließen lässt.

Um diese Vermutung zu überprüfen, wurde eine Vorauswahl von drei bereits konkret vorformulierten Fragen zunächst von sechs Dermatologen, die schwerpunktmäßig operativ an Hautkliniken tätig sind, beantwortet. Die drei Fragen bezogen sich auf das ein- oder zweizeitige Vorgehen bei der Exzision des biopsierten malignen Melanoms bzw. des klinisch verdächtigen malignen Melanoms. Die Antworten der sechs erfahrenen Dermatochirurgen/Experten fielen für alle drei Fragen unterschiedlich aus. Alle sechs Dermatochirurgen befürworteten die operative Versorgung von Melanompatienten in Deutschland mittels einer Umfragestudie näher zu untersuchen.

Die Fragen wurden daraufhin, unter Einbeziehung von Anmerkungen der sechs Experten, weiter ausgearbeitet und der Fragebogen auf insgesamt zehn Fragen erweitert. Diese beziehen sich im Wesentlichen auf

das ein- oder zweizeitige Vorgehen bei der Exzision des malignen Melanoms,  
die Ermittlung des korrekten Sicherheitsabstands der Nachexzision,  
den Zeitpunkt und die Durchführung der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation,  
die Anwendung und mögliche Nebenwirkungen von Methylen-/Patentblau

Dem Fragebogen lag ein Anschreiben bei, in dem die Studie vorgestellt und der Adressat um Mitarbeit gebeten wurde.

Die Studienteilnehmer wurden anhand der Hautkliniken Datenbank Deutschland auf der Homepage der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ([www.derma.de](http://www.derma.de), Stand 04.02.2017) ermittelt. Der Fragebogen wurde postalisch mit beiliegendem frankiertem Rückumschlag an 124 Hautkliniken, adressiert an die Chefarzte der Kliniken, versandt. Des Weiteren erhielten alle 1050 Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie das Anschreiben und den Fragebogen über den E-Mailverteiler der DGDC. Um die Rücklaufquote zu erhöhen, wurde der Fragebogen nach sechs Wochen

erneut über den E-Mailverteiler der DGDC verschickt. Der zurückgesandte Fragebogen konnte mit Namen und Anschrift der Klinik/Hautarztpraxis versehen oder anonym beantwortet werden.

Die Verarbeitung aller gesammelten Antworten erfolgte mit Hilfe einer Tabellenkalkulation durch das Programm Excel der Firma Microsoft® (Version 12.0).

Acht der zehn Fragen konnten nur mit Einfachauswahl beantwortet werden. Die deskriptive Darstellung der Antworten erfolgte prozentual mittels Tortendiagrammen, wobei auch nicht beantwortete Fragen in die Darstellung eingingen.

Eine Frage über die Entfernung der markierten Sentinel-Lymphknoten ließ Mehrfachantworten zu. Die Darstellung der einzelnen Antworten erfolgte als Balkendiagramm.

Bei einer weiteren Frage konnten die Befragten eine Prozentangabe zur Geweberetraktion nach Präparatentnahme und histologischer Aufarbeitung mittels Freitext machen.

Zudem bestand bei drei weiteren Fragen die Möglichkeit die Fragen und Antwortmöglichkeiten mittels Freitext zu kommentieren. Diese Kommentare wurden in der Excel-Auswertung nicht berücksichtigt, jedoch im Ergebnisteil und der Diskussion dargestellt.

Im Anschluss wurden eine Gegenüberstellung und Bewertung der erhobenen Daten mit den aktuellen Leitlinien und Daten aus der Literatur durchgeführt. Die Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe der bibliografischen, medizinischen Datenbank PubMed. Mittels entsprechender *Keywords* wurden Studien identifiziert, die ein möglichst umfassendes Bild, der zum aktuellen Zeitpunkt vorliegenden Forschung zu den jeweiligen befragten Themen ergeben.

Folgende Keywords kamen zur Anwendung: *melanoma, cutaneous melanoma, malignant melanoma, wide local excision, wide excision, surgical management, biopsy, excisional biopsy, guidelines, diagnosis, high-frequency ultrasound, formalin, skin shrinkage, skin specimens, margins, sentinel lymph node biopsy, prognosis, survival, timing of surgery, lymphatic mapping, lymphatic drainage, lymphoscintigraphy, previous wide local excision, blue dye, patent blue, allergic reaction, anaphylactic reaction, skin discoloration, adverse effects, adverse reactions, Indocyanine green, sentinel lymph node, definition, Mohs surgery, Melanoma in situ, Lentigo maligna, Staged excision, micrographic surgery, three-dimensional histology, head and neck surgical margins, resection margins, local recurrence, locoregional recurrence.*

Erweitert wurde die Literaturanalyse im Verlauf durch eine rückwärtsgerichtete Recherche. Hierbei wurden Quellen untersucht, die von den zuvor identifizierten, relevanten Studien zitiert wurden.

Insgesamt wurden 164 Veröffentlichungen als relevant identifiziert, weiter analysiert und in Bezug zu den erhobenen Daten aus der Befragung gestellt.

### **Methodenkritik**

Die Versendung der Fragebögen erfolgte über zwei unterschiedliche Kanäle, postalisch und per E-Mail. Hierbei ergaben sich möglicherweise Überschneidungen, die nicht näher ermittelt werden konnten.

Durch die Möglichkeit einer anonymen Beantwortung der Fragebögen gingen möglicherweise Fragebögen von mehreren, in der gleichen Klinik tätigen Ärzten in die Studien ein. Es ist anzunehmen, dass in derselben Klinik tätige Ärzte ein sehr ähnliches therapeutisch Vorgehen bei der operativen Versorgung von Melanompatienten praktizieren.

Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Antworten der Befragten durch das Phänomen der sozialen Erwünschtheit verzerrt wurden: Im Rahmen einer Befragung geben die Teilnehmer möglicherweise Antworten, die enger an die Leitlinien angelehnt sind, als es ihrer tatsächlichen Tätigkeit im Alltag entspricht.

### **3 Ergebnisse**

Die Fragebögen wurden an alle deutschen Hautkliniken (n = 124) und an alle DGDC Mitglieder (n = 1050) versandt. Es wurden insgesamt 100 Fragebögen beantwortet und in die Auswertung der Studie mit einbezogen. 80 Fragebögen wurden von in Kliniken tätigen Ärzten, 20 Fragebögen von in Praxen tätigen Ärzten beantwortet.

Davon ausgehend, dass die in den Hautkliniken chirurgisch tätigen Ärzte auch Mitglieder der DGDC sind und somit doppelt sowohl postalisch als auch über den E-Mail-Verteiler erreicht wurden, kann von einer Rücklaufquote von insgesamt circa 9,5 % ausgegangen werden. Betrachtet man lediglich die Antworten aus den Hautkliniken, so liegt die Rücklaufquote bei circa 64,5 %.

In Kliniken tätige Ärzte gaben an, zwischen zehn und maximal 760 Melanom-OPs pro Jahr durchzuführen. In den Praxen tätige Ärzte operierten zwischen drei und 60 maligne Melanome pro Jahr.

Sentinel-Lymphknoten-Operationen wurden lediglich von in Kliniken tätigen Ärzten ausgeführt. Die angegebene Anzahl lag zwischen drei und 200 Sentinel-Lymphknoten-Operationen pro Jahr. Wobei fünf der befragten Klinikärzte angaben, keine Sentinel-Lymphknoten-Operation durchzuführen.

#### **3.1 Frage 1: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei der Nachexzision des biopsierten malignen Melanoms**

##### **Frage 1.1: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei der Nachexzision des biopsierten malignen Melanoms der Tumordicke 0,5 mm**

Im Fall eines biopsierten malignen Melanoms der TD 0,5 mm entschieden sich 61 % (n = 61) der Befragten für ein einzeitiges operatives Vorgehen, das heißt die Durchführung der Exzision mit 1 cm Sicherheitsabstand (SA) vom klinisch sichtbaren Rand des verbliebenen Tumors. 37 % (n = 37) bevorzugten ein zweizeitiges Vorgehen, indem zunächst der restliche Tumor mittels Exzisionsbiopsie vollständig histologisch gesichert wird und die Nachexzision mit Sicherheitsabstand in einer zweiten Operation nach Vorliegen des endgültigen histologischen Befundes geplant wird. Von 2 % (n = 2) der Befragten wurde die Frage nicht beantwortet. (Abbildung (Abb.) 1)

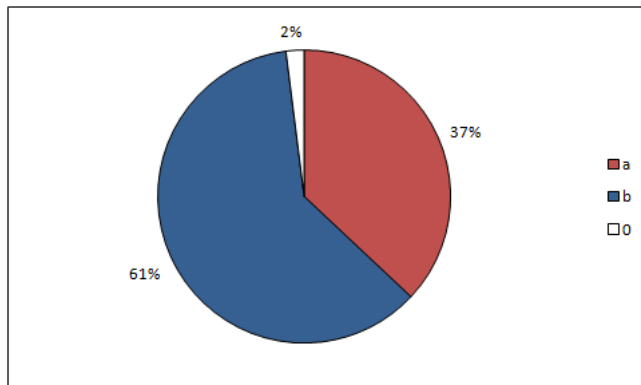


Abbildung 1: Zweizeitiges (a) oder einzeitiges (b) Vorgehen bei biopsiertem malignen Melanom TD 0,5 mm

### Frage 1.2: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei der Nachexzision des biopsierten malignen Melanoms der Tumordicke 1,5 mm

Im Fall eines biopsierten malignen Melanoms der TD 1,5 mm entschieden sich 54 % (n = 54) der Befragten für ein einzeitiges operatives Vorgehen, das heißt die Durchführung der Exzision mit 1 cm SA vom klinisch sichtbaren Rand des verbliebenen Tumors und Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation in einer OP. 41 % (n = 41) bevorzugten ein zweizeitiges Vorgehen, indem zunächst der restliche Tumor mittels Exzisionsbiopsie vollständig histologisch gesichert wird und die Nachexzision mit Sicherheitsabstand und Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation in einer zweiten Operation nach Vorliegen des endgültigen histologischen Befundes geplant wird. Von 5 % (n = 5) der Befragten wurde die Frage nicht beantwortet. (Abb. 2)

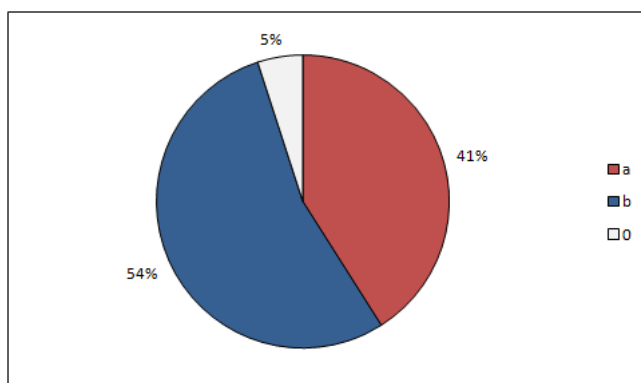


Abbildung 2: Zweizeitiges (a) oder einzeitiges (b) Vorgehen bei biopsiertem malignen Melanom TD 1,5 mm

### 3.2 Frage 2: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei der Nachexzision des nicht *in toto* exziierten malignen Melanoms

#### Frage 2.1 Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei der Nachexzision des nicht *in toto* exziierten malignen Melanoms der Tumordicke 0,9 mm

Im Fall eines klinisch vollständig exziierten, histologisch jedoch randbildenden malignen Melanoms der TD 0,9 mm (nur Narbe ohne Restpigment sichtbar) entschieden sich 80 % (n = 80) der Befragten für eine einzeitige Nachexzision um die Narbe mit „gut“ 1 cm SA. 20 % (n = 20) würden zweizeitig vorgehen und zunächst eine Exzision der Narbe klinisch im Gesunden mit 1-2 mm SA durchführen und die Nachexzision erst nach histologisch sicher *in toto* exziiertem Tumor planen, damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 1 cm gewährleistet ist. (Abb. 3)

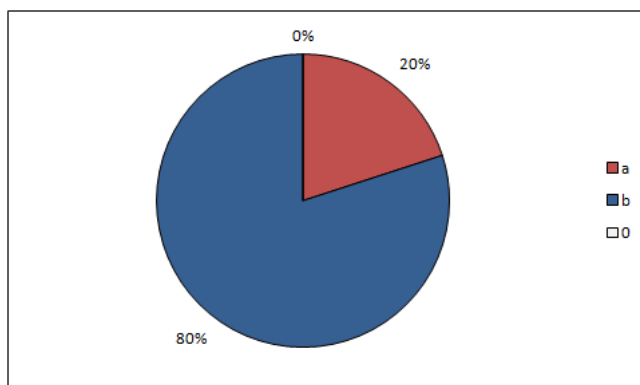


Abbildung 3: Zweizeitiges (a) oder einzeitiges (b) Vorgehen bei nicht *in toto* exziiertem malignen Melanom TD 0,9 mm

#### Frage 2.2: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei der Nachexzision des nicht *in toto* exziierten malignen Melanoms der Tumordicke 1,5 mm

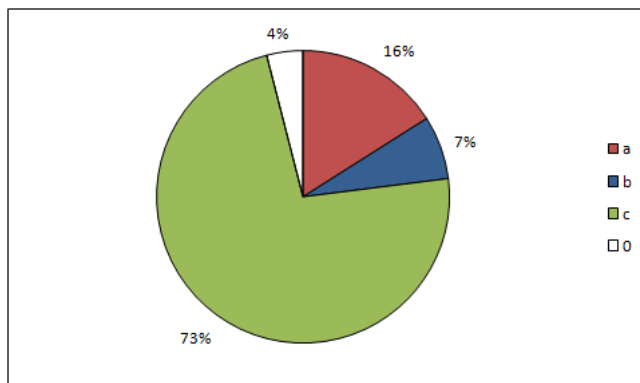
Im Fall eines klinisch vollständig exziierten, histologisch jedoch randbildenden malignen Melanoms der TD 1,5 mm (nur Narbe ohne Restpigment sichtbar) entschieden sich 73 % (n = 73) der Befragten für eine einzeitige Nachexzision um die Narbe mit „gut“ 1 cm SA und Durchführung der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation.

7 % (n = 7) würden zweizeitig vorgehen und zunächst eine Exzision der Narbe klinisch im Gesunden mit 1–2 mm SA durchführen mit gleichzeitiger Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation und die Nachexzision erst nach histologisch sicher *in toto* exziiertem Tumor planen, damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 1 cm gewährleistet ist.

16 % (n = 16) würden zweizeitig vorgehen und zunächst eine Exzision der Narbe klinisch im Gesunden mit 1–2 mm SA durchführen und die Nachexzision und Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation erst nach histologisch sicher *in toto* exziiertem Tumor planen, damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 1 cm gewährleistet ist.



Von 4 % (n = 4) der Befragten wurde die Frage nicht beantwortet. (Abb. 4)



**Abbildung 4: Vorgehen bei nicht in toto exzidiertem malignen Melanom TD 1,5 mm**

**(a)** zweizeitig: 1. Schritt Exzision in toto, 2. Schritt Nachexzision + SLNB

**(b)** zweizeitig: 1. Schritt Exzision in toto + SLNB, 2. Schritt Nachexzision

**(c)** einzeitig: Nachexzision + SLNB

### **3.3 Frage 3: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei klinischem Verdacht eines malignen Melanoms**

#### **Frage 3.1: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei klinischem Verdacht eines malignen Melanoms (klinisch geschätzte Tumordicke < 1 mm)**

Bei einer klinisch zweifelsfrei als malignes Melanom eingestuftes Hautveränderung, deren Tumordicke klinisch sicher unter 1 mm geschätzt wird, entschieden sich 46 % (n = 46) der Befragten für eine einzeitige Operation. Das heißt die Exzision des malignen Melanoms erfolgt direkt mit 1 cm SA gemessen vom klinischen Rand der Hautveränderung mit primärem Wundverschluss. 52 % (n = 52) entschieden für ein zweizeitiges Vorgehen, indem zunächst das maligne Melanom mittels Exzisionsbiopsie entfernt wird und nach Vorliegen des histologischen Befundes die Nachexzision mit Sicherheitsabstand in einer zweiten Operation geplant wird. Von 2 % (n = 2) der Befragten wurde die Frage nicht beantwortet. (Abb. 5)

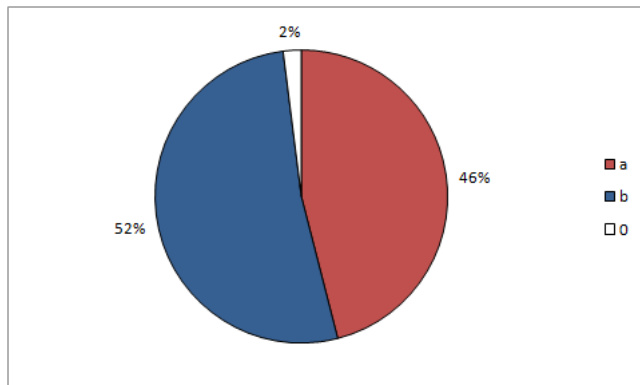


Abbildung 5: Einzeitiges (a) oder zweizeitiges (b) Vorgehen bei klinischem malignen Melanom (geschätzte TD < 1 mm)

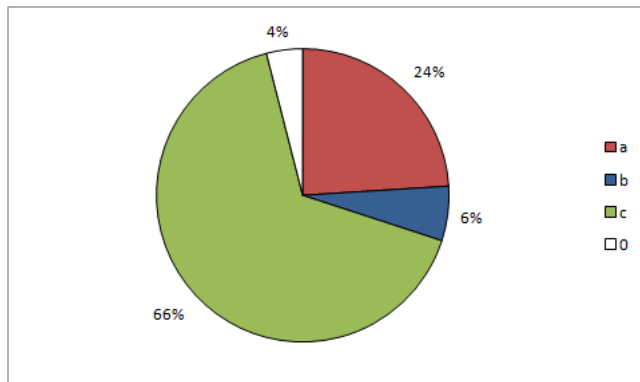
### Frage 3.2: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei klinischem Verdacht eines malignen Melanoms (klinisch geschätzte Tumordicke > 1 mm und < 2 mm)

Bei einer klinisch zweifelsfrei als malignes Melanom eingestuften Hautveränderung, deren Tumordicke klinisch sicher über 1 mm und unter 2 mm geschätzt wird, entschieden sich 24 % (n = 24) der Befragten für eine einzeitige Operation. Das heißt die Exzision des malignen Melanoms erfolgt direkt mit 1 cm SA gemessen vom klinischen Rand der Hautveränderung mit primärem Wundverschluss und im gleichen Schritt erfolgt die Durchführung der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation.

6 % (n = 6) entschieden für eine zweizeitiges Vorgehen, indem zunächst das maligne Melanom mittels Exzisionsbiopsie entfernt wird im gleichen Schritt bereits die Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation erfolgt. Die Nachexzision wird erst nach Vorliegen des histologischen Befundes in einer zweiten Operation geplant, damit der Sicherheitsabstand von 1 cm in jedem Fall gewährleistet ist.

66 % (n = 66) entschieden für ein zweizeitiges Vorgehen, indem zunächst das maligne Melanom mittels Exzisionsbiopsie entfernt wird. Nachexzision und Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation erfolgten erst nach Vorliegen des histologischen Befundes in einer zweiten Operation, damit der Sicherheitsabstand von 1 cm in jedem Fall gewährleistet ist.

Von 4 % (n = 4) der Befragten wurde die Frage nicht beantwortet. (Abb. 6)



**Abbildung 6: Vorgehen bei klinischem malignen Melanom (geschätzte TD > 1 mm und < 2 mm)**

**(a)** einzeitig: Exzision direkt mit Sicherheitsabstand und SLNB

**(b)** zweizeitig: 1. Schritt Exzisionsbiopsie + SLNB, 2. Schritt Nachexzision

**(c)** zweizeitig: 1. Schritt Exzisionsbiopsie, 2. Schritt Nachexzision + SLNB

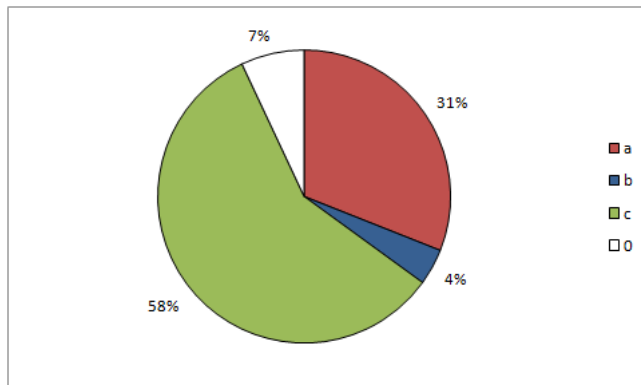
### **Frage 3.3: Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei klinischem Verdacht eines malignen Melanoms (klinisch geschätzte Tumordicke > 2 mm)**

Bei einer klinisch zweifelsfrei als malignes Melanom eingestuften Hautveränderung, deren Tumordicke klinisch sicher über 2 mm geschätzt wird, entschieden sich 31 % (n = 31) der Befragten für eine einzeitige Operation. Das heißt die Exzision des malignen Melanoms erfolgt direkt mit 2 cm SA gemessen vom klinischen Rand der Hautveränderung mit primärem Wundverschluss und im gleichen Schritt erfolgt die Durchführung der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation.

4 % (n = 4) entschieden für ein zweizeitiges Vorgehen, indem zunächst das maligne Melanom mittels Exzisionsbiopsie entfernt wird und im gleichen Schritt bereits die Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation erfolgt. Die Nachexzision wird erst nach Vorliegen des histologischen Befundes in einer zweiten Operation geplant, damit der Sicherheitsabstand von 2 cm in jedem Fall gewährleistet ist.

58 % (n = 58) entschieden für ein zweizeitiges Vorgehen, indem zunächst das maligne Melanom mittels Exzisionsbiopsie entfernt wird. Nachexzision und Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation erfolgten erst nach Vorliegen des histologischen Befundes in einer zweiten Operation, damit der Sicherheitsabstand von 2 cm in jedem Fall gewährleistet ist.

Von 7 % (n = 7) der Befragten wurde die Frage nicht beantwortet. (Abb. 7)



**Abbildung 7: Vorgehen bei klinischem malignen Melanom (geschätzte TD > 2 mm)**

**(a)** einzeitig: Exzision direkt mit Sicherheitsabstand und SLNB

**(b)** zweizeitig: 1. Schritt Exzisionsbiopsie + SLNB, 2. Schritt Nachexzision

**(c)** zweizeitig: 1. Schritt Exzisionsbiopsie, 2. Schritt Nachexzision + SLNB

### 3.4 Frage 4: Erwartete Gewebsretraktion des Präparats nach Entnahme und Aufarbeitung

Die von den Befragten erwartete Retraktion des Gewebes nach Präparatentnahme und Aufarbeitung (Formalinfixierung) lag im Mittel zwischen 23–27 % (Mittelwert der Minimalangaben – Mittelwert der Maximalangaben)

Der niedrigste Wert für die erwartete Geweberetraktion mit nur 5 % wurde von 3 der Befragten angegeben. Den höchsten Wert mit 50 % erwarteter Geweberetraktion nannten 8 der Befragten.

Die Frage ermöglichte den Studienteilnehmern im Rahmen einer Freitextantwort weitere Anmerkungen zum Thema Geweberetraktion nach Entnahme und Aufarbeitung des Exzidats auszuführen:

Drei der Befragten geben an, dass die Schrumpfung/Retraktion abhängig vom Gewebe sei. Es wird von einem Unterschied der Gewebeschrumpfung in Tumorgewebe und umgebender gesunder Haut ausgegangen. Somit wird auch von einer Abhängigkeit der Geweberetraktion vom Melanomtyp, Regression und Entzündung des Gewebes ausgegangen.

Acht der Befragten sehen eine Abhängigkeit der Geweberetraktion von der jeweiligen Körperregion/Lokalisation. Lange Spindeln an den unteren Extremitäten schrumpfen beispielsweise stärker als Präparate anderer Lokalisationen. Auch die Größe, das Volumen des Exzidats sowie den Fettgewebsanteil erachtet jeweils einer der Befragten als relevant für die Einschätzung der Geweberetraktion.

Des Weiteren wird von zwei der Befragten eine Abhängigkeit der Geweberetraktion vom Alter des Patienten angegeben.

Drei der Befragten sehen eine Abhängigkeit der Geweberetraktion von der Dauer der Formalinfixierung oder Konzentration des Formalins. (Abb.8)

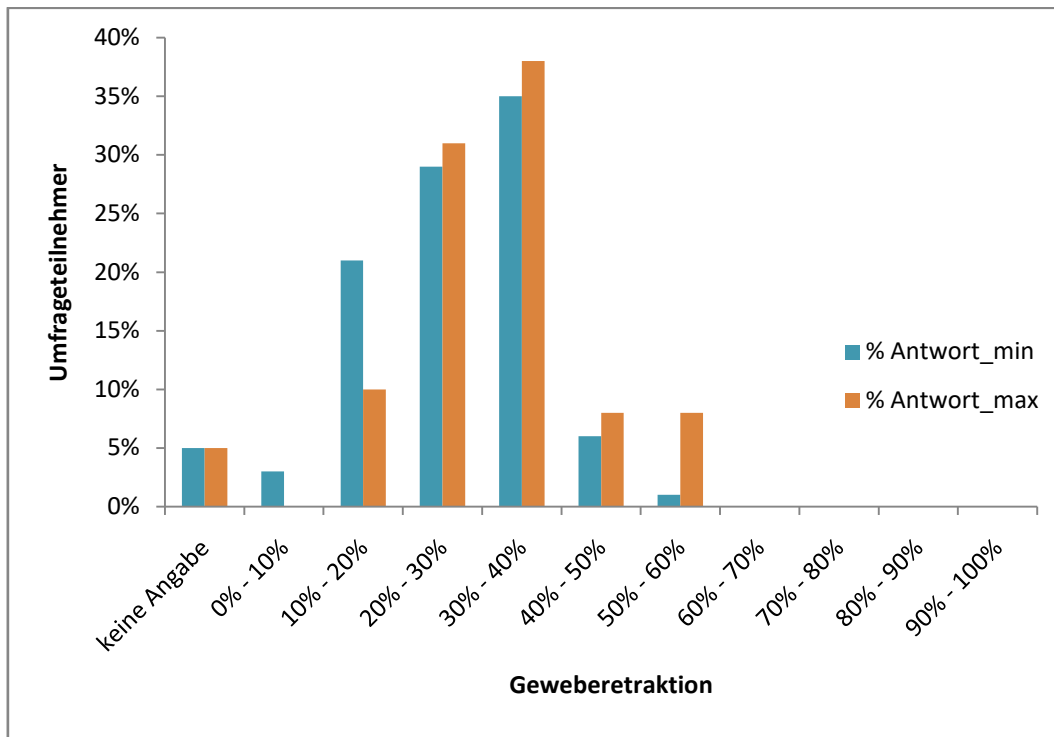


Abbildung 8: Erwartete Retraktion des Gewebes nach Präparatentnahme und Aufarbeitung

#### Frage 4.1: Erweiterte Nachexzision bei histologischem SA von 8 mm

Ein histologischer Sicherheitsabstand von 8 mm eines klinisch mit 1 cm SA exzidierten malignen Melanoms der TD 1,2 mm reicht 78 % (n = 78) der Befragten aus. 15 % (n = 15) sehen den histologischen Sicherheitsabstand von 8 mm als nicht ausreichend und würden demzufolge eine weitere Nachexzision zur Erweiterung des Sicherheitsabstandes auf 1 cm durchführen. 7 % (n = 7) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 9)

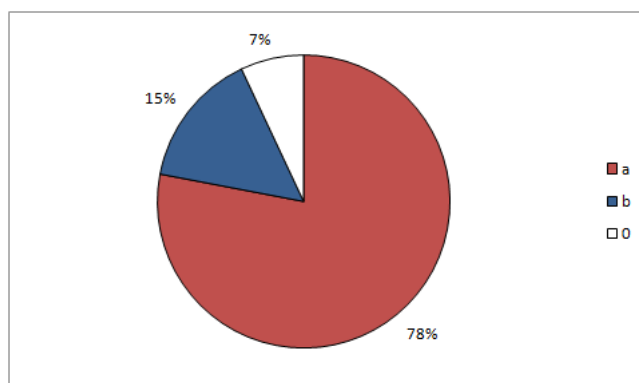


Abbildung 9: 8 mm histologischer SA bei Nachexzision mit 1 cm klinischem SA ausreichend?  
(a) ja (b) nein

#### Frage 4.2: Erweiterte Nachexzision bei histologischem SA von 6 mm

Ein histologischer Sicherheitsabstand von 6 mm eines klinisch mit 1 cm SA exzidierten malignen Melanoms der TD 1,2 mm reicht 26 % (n = 26) der Befragten aus. 67 % (n = 67) sehen den histologischen Sicherheitsabstand von 6 mm als nicht ausreichend und würden demzufolge eine weitere Nachexzision zur Erweiterung des Sicherheitsabstandes auf 1 cm durchführen. 7 % (n = 7) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 10)

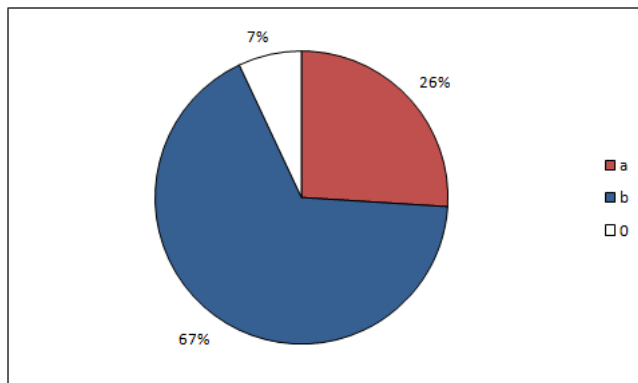


Abbildung 10: 6 mm histologischer SA bei Nachexzision mit 1 cm klinischem SA ausreichend?  
(a) ja (b) nein

#### Frage 4.3: Erweiterte Nachexzision bei histologischem SA von 4 mm

Ein histologischer Sicherheitsabstand von 4 mm eines klinisch mit 1 cm SA exzidierten malignen Melanoms der TD 1,2 mm reicht 9 % (n = 9) der Befragten aus. 84 % (n = 84) sehen den histologischen Sicherheitsabstand von 4 mm als nicht ausreichend und würden demzufolge eine weitere Nachexzision zur Erweiterung des Sicherheitsabstandes auf 1 cm durchführen. 7 % (n = 7) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 11)

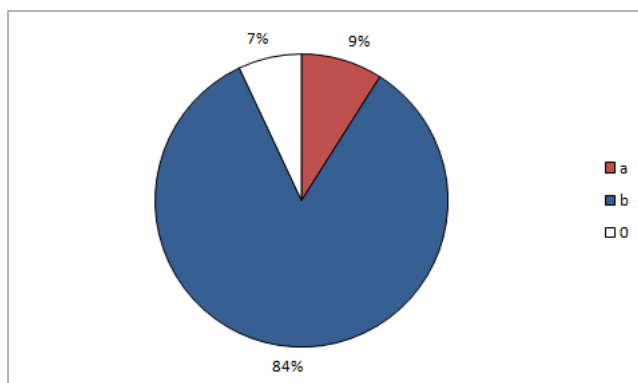


Abbildung 11: 4 mm histologischer SA bei Nachexzision mit 1 cm klinischem SA ausreichend?  
(a) ja (b) nein

### **3.5 Frage 5: Zeitpunkt der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach Exzision des primären malignen Melanoms**

#### **Frage 5.1: SLNB einen Monat nach Exzision des primären malignen Melanoms**

Die Durchführung der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation (SLNB) **einen** Monat nach Exzision des primären malignen Melanoms erachten 96 % (n = 96) der Befragten für sinnvoll, lediglich 3 % (n = 3) würden zu diesem Zeitpunkt die SLNB nicht mehr durchführen. 1 % (n = 1) der Befragten beantwortete die Frage nicht. (Abb. 12)

#### **Frage 5.2: SLNB zwei Monate nach Exzision des primären malignen Melanoms**

Die Durchführung der SLNB **zwei** Monate nach Exzision des primären malignen Melanoms erachten 81 % (n = 81) der Befragten für sinnvoll, 16 % (n = 16) würden zu diesem Zeitpunkt die SLNB nicht mehr durchführen. 3 % (n = 3) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 12)

#### **Frage 5.3: SLNB drei Monate nach Exzision des primären malignen Melanoms**

Die Durchführung der SLNB **drei** Monate nach Exzision des primären malignen Melanoms erachten 55 % (n = 55) der Befragten für sinnvoll, 43 % (n = 43) würden zu diesem Zeitpunkt die SLNB nicht mehr durchführen. 3 % (n = 3) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 12)

#### **Frage 5.4: SLNB sechs Monate nach Exzision des primären malignen Melanoms**

Die Durchführung der SLNB **sechs** Monate nach Exzision des primären malignen Melanoms erachten 20 % (n = 20) der Befragten noch für sinnvoll, 75 % (n = 75) würden zu diesem Zeitpunkt die SLNB nicht mehr durchführen. 5 % (n = 5) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 12)

## Zeitpunkt der SLN-Exstirpation nach Primärexzision des malignen Melanoms

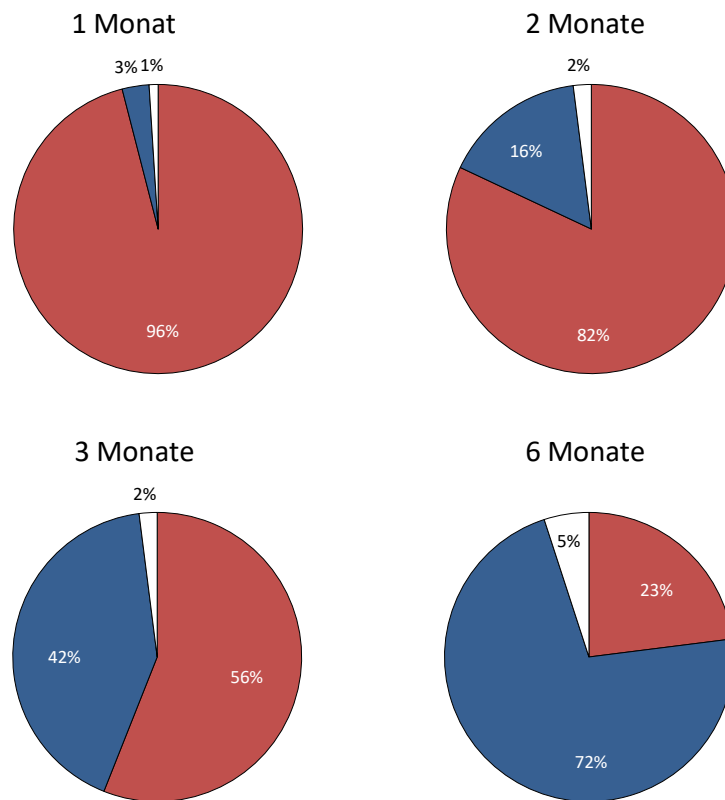


Abbildung 12: Zeitpunkt der SLNB nach Exzision des primären malignen Melanoms  
ja ■ nein ■

### 3.6 Frage 6: Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms

#### Frage 6.1.1: SLNB nach Nachexzision mit 1 cm SA und Dehnungsplastik an Extremitäten

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms an den *Extremitäten* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* wird von 94 % (n = 94) der Befragten für sinnvoll erachtet. 4 % (n = 4) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 2 % (n = 2) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 13)



**Frage 6.1.2: SLNB nach Nachexzision mit 1 cm SA und Verschiebeplastik an Extremitäten**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms an den *Extremitäten* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* wird von 42 % (n = 42) der Befragten für sinnvoll erachtet. 56 % (n = 56) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 2 % (n = 2) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 13)

**Frage 6.1.3: SLNB nach Nachexzision mit 1 cm SA und Hauttransplantat an Extremitäten**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms an den *Extremitäten* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* wird von 82 % (n = 82) der Befragten für sinnvoll erachtet. 16 % (n = 16) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 2 % (n = 2) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 13)

**Frage 6.1.4: SLNB nach Nachexzision mit 1 cm SA und Dehnungsplastik am Rumpf**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Rumpf* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* wird von 91 % (n = 91) der Befragten für sinnvoll erachtet. 8 % (n = 8) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 1 % (n = 1) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 13)

**Frage 6.1.5: SLNB nach Nachexzision mit 1 cm SA und Verschiebeplastik am Rumpf**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Rumpf* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* wird von 33 % (n = 33) der Befragten für sinnvoll erachtet. 65 % (n = 65) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 2 % (n = 2) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 13)

**Frage 6.1.6: SLNB nach Nachexzision mit 1 cm SA und Hauttransplantat am Rumpf**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Rumpf* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* wird von 76 % (n = 76) der Befragten für sinnvoll erachtet. 22 % (n = 22) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 2 % (n = 2) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 13)

**Frage 6.1.7: SLNB nach Nachexzision mit 1 cm SA und Dehnungsplastik am Kopf/Hals**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Kopf/Hals* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* wird von 74 % (n = 74) der Befragten für sinnvoll erachtet. 21 % (n = 21) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 5 % (n = 5) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 13)

**Frage 6.1.8: SLNB nach Nachexzision mit 1 cm SA und Verschiebeplastik am Kopf/Hals**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Kopf/Hals* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* wird von 29 % (n = 29) der Befragten für sinnvoll erachtet. 66 % (n = 66) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 5 % (n = 5) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 13)

**Frage 6.1.9: SLNB nach Nachexzision mit 1 cm SA und Hauttransplantat am Kopf/Hals**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Kopf/Hals* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* wird von 65 % (n = 65) der Befragten für sinnvoll erachtet. 32 % (n = 32) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 3 % (n = 3) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 13)

## SLN-Exstirpation nach Nachexzision mit 1 cm SA

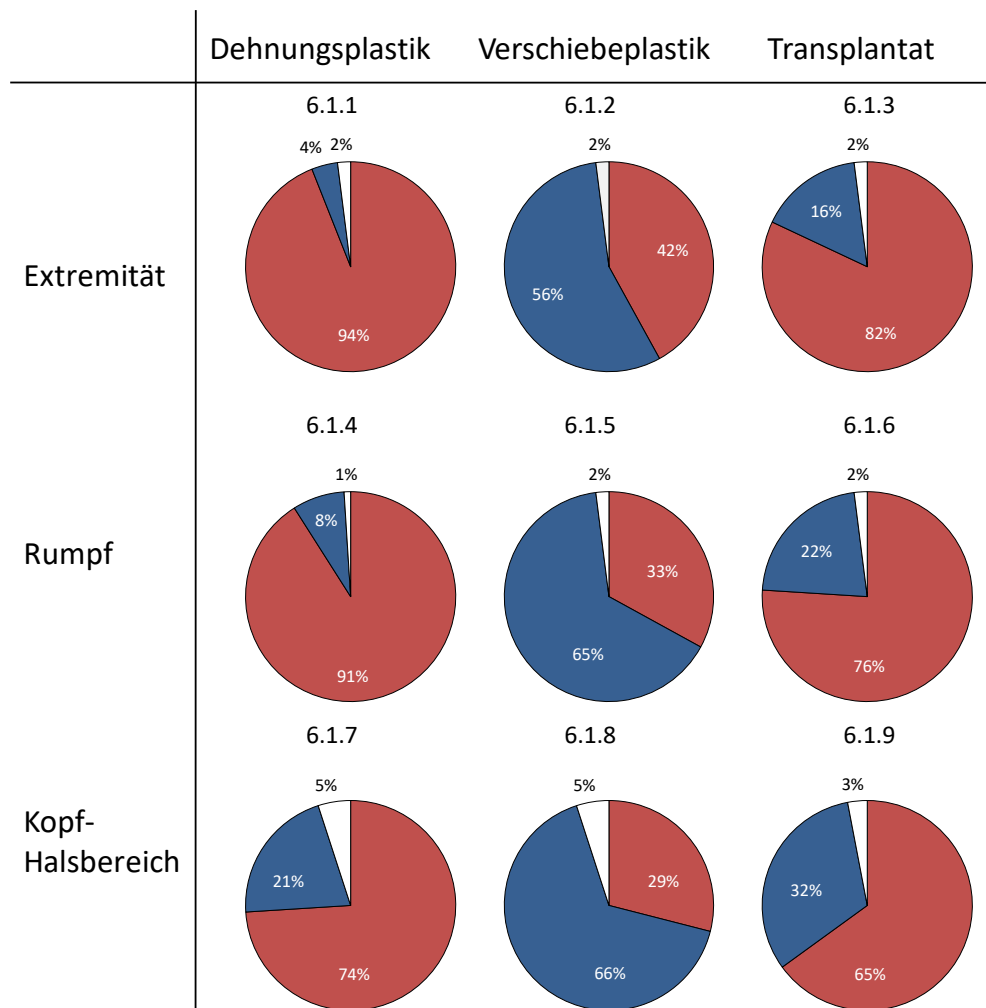


Abbildung 13: SLNB nach Nachexzision mit 1 cm SA und entsprechendem Wundverschluss  
ja ■ nein ■

### Frage 6.2.1: SLNB nach Nachexzision mit 2 cm SA und Dehnungsplastik an Extremitäten

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms an den *Extremitäten* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* wird von 60 % (n = 60) der Befragten für sinnvoll erachtet. 34 % (n = 34) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 6 % (n = 6) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 14)

#### **Frage 6.2.2: SLNB nach Nachexzision mit 2 cm SA und Verschiebeplastik an Extremitäten**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms an den *Extremitäten* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* wird von 27 % (n = 27) der Befragten für sinnvoll erachtet. 67 % (n = 67) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 6 % (n = 6) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 14)

#### **Frage 6.2.3: SLNB nach Nachexzision mit 2 cm SA und Hauttransplantat an Extremitäten**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms an den *Extremitäten* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* wird von 51 % (n = 51) der Befragten für sinnvoll erachtet. 44 % (n = 44) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 5 % (n = 5) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 14)

#### **Frage 6.2.4: SLNB nach Nachexzision mit 2 cm SA und Dehnungsplastik am Rumpf**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Rumpf* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* wird von 53 % (n = 53) der Befragten für sinnvoll erachtet. 41 % (n = 41) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 6 % (n = 6) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 14)

#### **Frage 6.2.5: SLNB nach Nachexzision mit 2 cm SA und Verschiebeplastik am Rumpf**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Rumpf* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* wird von 24 % (n = 24) der Befragten für sinnvoll erachtet. 73 % (n = 73) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 3 % (n = 3) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 14)

#### **Frage 6.2.6: SLNB nach Nachexzision mit 2 cm SA und Hauttransplantat am Rumpf**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Rumpf* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* wird von 45 % (n = 45) der Befragten für sinnvoll erachtet. 49 % (n = 49) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 6 % (n = 6) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 14)

**Frage 6.2.7: SLNB nach Nachexzision mit 2 cm SA und Dehnungsplastik am Kopf/Hals**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Kopf/Hals* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* wird von 36 % (n = 36) der Befragten für sinnvoll erachtet. 58 % (n = 58) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 6 % (n = 6) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 14)

**Frage 6.2.8: SLNB nach Nachexzision mit 2 cm SA und Verschiebeplastik am Kopf/Hals**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Kopf/Hals* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* wird von 13 % (n = 13) der Befragten für sinnvoll erachtet. 81 % (n = 81) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 6 % (n = 6) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 14)

**Frage 6.2.9: SLNB nach Nachexzision mit 2 cm SA und Hauttransplantat am Kopf/Hals**

Die Durchführung einer SLNB nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms am *Kopf/Hals* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* wird von 29 % (n = 29) der Befragten für sinnvoll erachtet. 65 % (n = 65) der Befragten halten die Durchführung der SLNB nicht mehr für sinnvoll. 6 % (n = 6) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 14)

## SLN-Exstirpation nach Nachexzision mit 2 cm SA

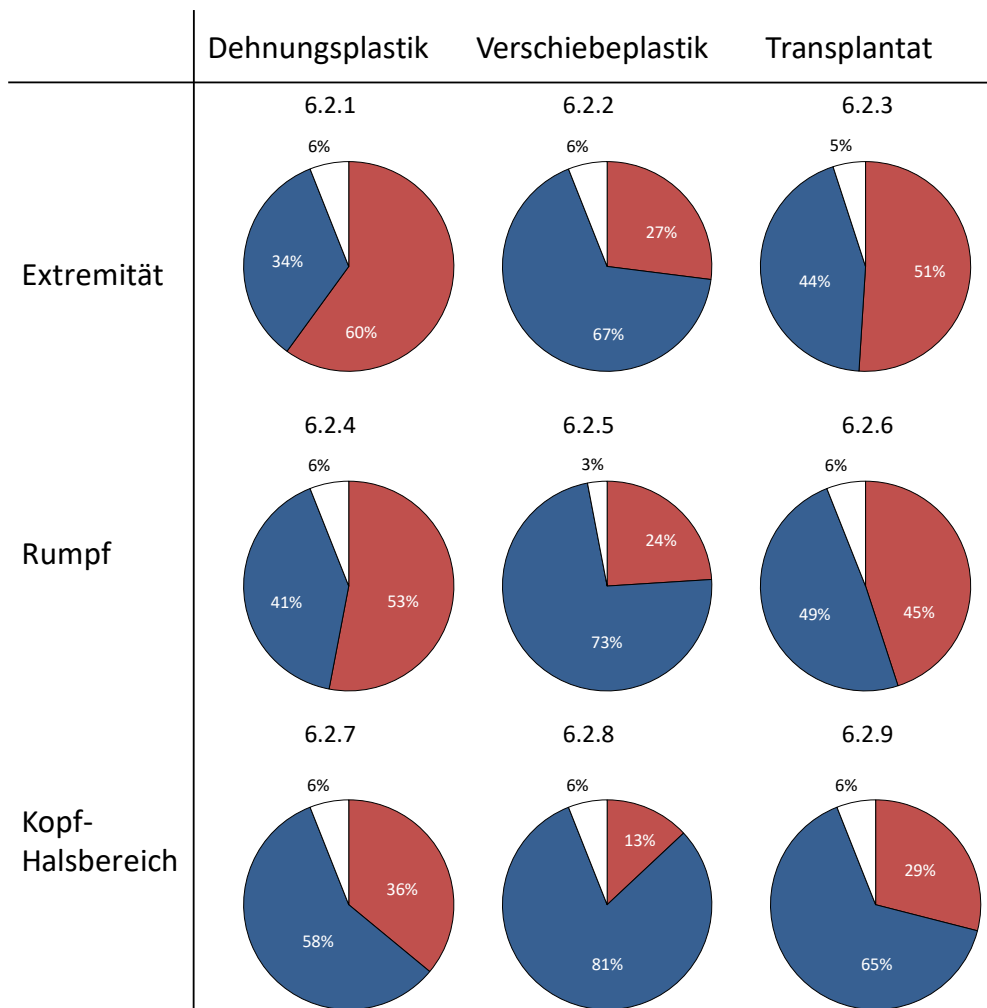


Abbildung 14: SLNB nach Nachexzision mit 2 cm SA und entsprechendem Wundverschluss  
ja ■ nein ■

### 3.7 Frage 7: Blaue Farbstoffe im Rahmen der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation

#### Frage 7.1: Anwendung blauer Farbstoffe im Rahmen der SLNB

36 % (n = 36) der Befragten führen vor der SLNB immer die Injektion eines Farbstoffs (Patentblau V/Methylenblau) um den Primärtumor bzw. um die Narbe durch. 32 % (n = 32) verwenden nie die Blaufärbung im Rahmen der SLNB. 21 % (n = 21) gaben an bei Bedarf eine Blaufärbung durchzuführen: Acht der Befragten schließen die Anwendung des Farbstoffs bei einer Lokalisation des malignen Melanoms im Gesicht bzw. Hals-Kopf-Bereich aus. Vier der Befragten geben an eine Blaufärbung nur dann anzuwenden, wenn das szintigraphische Technecium-Signal nicht oder nur schwach detektierbar ist. Eine Lokalisation des primären malignen Melanoms im OP-Gebiet des SLN ist für drei der

Befragten eine Begründung für eine Anwendung des Farbstoffs im Bedarfsfall. Drei der Befragten geben an die Blaufärbung nur dann durchzuführen, wenn gleichzeitig auch eine Nachexzision mit Sicherheitsabstand durchgeführt wird. In einem Fall wird die Blaufärbung nur im Rahmen von (SLN-)Studien durchgeführt.

11 % (n = 11) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 15)

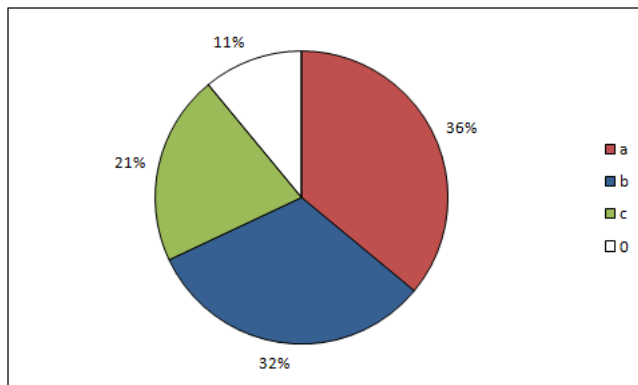


Abbildung 15: Anwendung blauer Farbstoffe im Rahmen der SLNB (a) immer (b) nie (c) bei Bedarf

### Frage 7.2: Allergische Reaktionen auf blaue Farbstoffe im Rahmen der SLNB

Eine allergische Reaktion durch die Anwendung des Farbstoffs (Patentblau V/ Methyleneblau) im Rahmen der SLNB konnten 18 % (n = 18) der Befragten bei ihren Patienten beobachten. Die Art der allergischen Reaktion wurde in den meisten Fällen als (generalisierte) Urtikaria bzw. urtikarielles Exanthem angegeben. In einem Fall wurde von einem „anaphylaktischen Schock“ berichtet.

64 % (n = 64) haben bisher keine durch Patentblau V/Methyleneblau verursachte allergische Reaktion beobachtet.

18 % (n = 18) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 16)

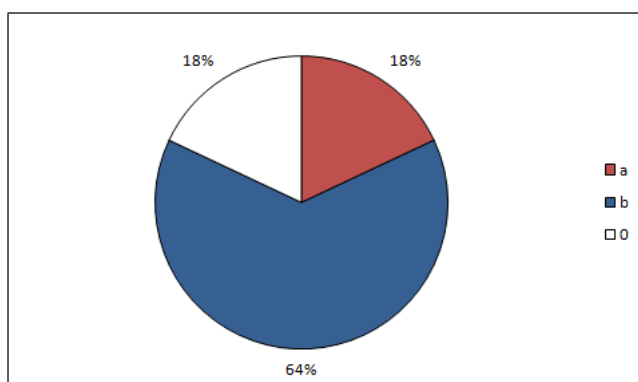


Abbildung 16: Auftreten allergischer Reaktionen durch blaue Farbstoffe im Rahmen der SLNB: (a) ja (b) nie

### Frage 7.3: Hauttätowierungen durch blaue Farbstoffe im Rahmen der SLNB

Eine Tätowierung durch die Anwendung des Farbstoffs (Patentblau V/Methylenblau) im Rahmen der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation konnte von 34 % (n = 34) der Befragten beobachtet werden. Die im Rahmen einer Freitextantwort gegebenen Häufigkeitsangaben liegen zwischen dem Auftreten einer Tätowierung im Promillebereich bis hin zum Auftreten der Tätowierung in 20 % der Fälle. 48 % (n = 48) haben bisher keine durch Patentblau V/Methylenblau verursachte Tätowierung beobachtet. 18 % (n = 18) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 17)

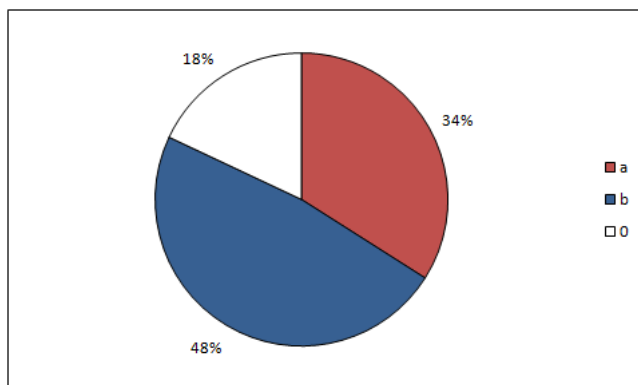


Abbildung 17: Auftreten einer Tätowierung durch blaue Farbstoffe im Rahmen der SLNB: (a) ja (b) nie

### Frage 7.4: Art der Hauttätowierungen durch blaue Farbstoffe (temporär/permanent)

Falls durch die Anwendung des Farbstoffs (Patentblau V/Methylenblau) im Rahmen der SLNB eine Tätowierung aufgetreten ist, wurde diese von 6 % (n = 6) als eine permanente Tätowierung angegeben. 9 % (n = 9) der Befragten berichten sowohl von permanenten als auch von temporär aufgetretenen Tätowierungen nach der Anwendung des Farbstoffs. 20 % (n = 20) beobachteten lediglich eine temporäre Tätowierung. Das Bestehen der temporären Tätowierung wurde zwischen 2 Wochen bis zu mehr als 12 Monaten beobachtet.

65 % (n = 65) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 18)



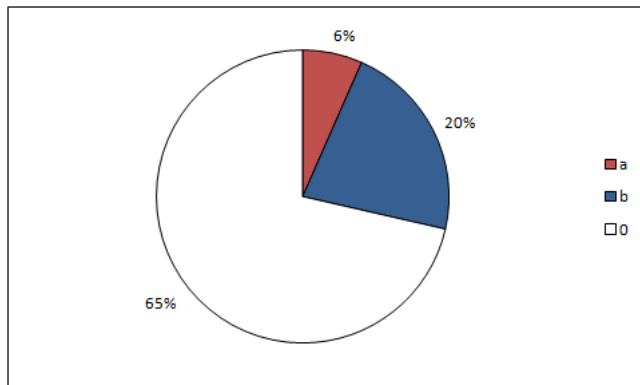


Abbildung 18: Art der Tätowierung durch blauen Farbstoff im Rahmen der SLNB: (a) permanent (b) temporär

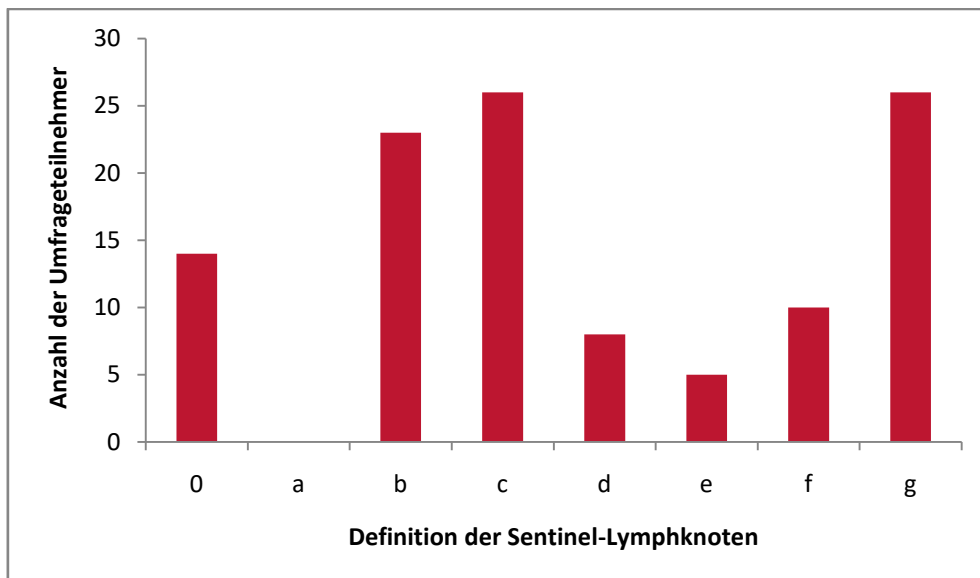
### 3.8 Frage 8: Definition der Sentinel-Lymphknoten bei der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation

Bei der Frage, wie viele der szintigraphisch markierten Lymphknoten (LK) bei der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation entfernt werden, wurden auch acht Mehrfachantworten in die Auswertung miteinbezogen.

14 der Befragten beantworteten die Frage nicht. Keiner der Befragten würde immer nur den ersten Lymphknoten entfernen (a).

26 der Befragten entfernen nur den ersten Lymphknoten, wenn alle anderen Lymphknoten eindeutig nachgeschaltet sind (b). 23 der Befragten entfernen alle Lymphknoten, die 10 % der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten Lymphknotens zeigen (c). 26 der Befragten stimmten dafür alle szintigraphisch markierten Lymphknoten zu entfernen (g)

8, 5, bzw. 10 Studienteilnehmer würden noch alle Lymphknoten, die 20 % (d), 30 % (e) bzw. 40 % (f) der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten Lymphknotens zeigen, entfernen. (Abb. 19)



**Abbildung 19: Definition und Entfernung der Sentinel-Lymphknoten**

(a) nur der erste szintigraphisch markierte LK

(b) nur der erste szintigraphisch markierte LK, wenn alle anderen LK eindeutig nachgeschaltet sind

(c) alle LK, die 10 % der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten LK zeigen

(d) alle LK, die 20 % der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten LK zeigen

(e) alle LK, die 30 % der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten LK zeigen

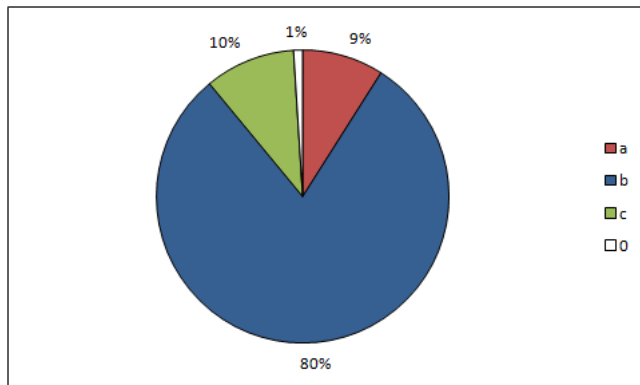
(f) alle LK, die 40 % der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten LK zeigen

(g) alle szintigraphisch markierten LK

### 3.9 Frage 9: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie - Lentigo maligna (Melanom)

#### Frage 9.1: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie der Lentigo maligna

Bei der Operation einer Lentigo maligna an „ungünstigen“ Lokalisationen (Gesicht, Akren, Genitalbereich) führen 9 % (n = 9) der Befragten die Exzision/Nachexzision mit dem empfohlenen Sicherheitsabstand von 0,5 cm durch, gefolgt von einer konventionellen histologischen Aufarbeitung des Exzidats. 80 % der Befragten (n = 80) exzidieren die Lentigo maligna mit an die anatomischen Gegebenheiten adaptierten Sicherheitsabständen (ggf. auch deutlich unter 0,5 cm), gefolgt von einer histologischen Aufarbeitung mittels lückenloser schnittrandkontrollierter Histologie. 10 % der Befragten (n = 10) exzidieren die Lentigo maligna grundsätzlich an allen Lokalisationen mit kleinerem Sicherheitsabstand (< 0,5 cm) mit anschließender histologischer Aufarbeitung mittels lückenloser schnittrandkontrollierter Histologie. 1 % (n = 1) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 20)



**Abbildung 20:**

Konventionelle Histologie vs. lückenlose schnittrandkontrollierte Histologie und adaptierter SA bei LM

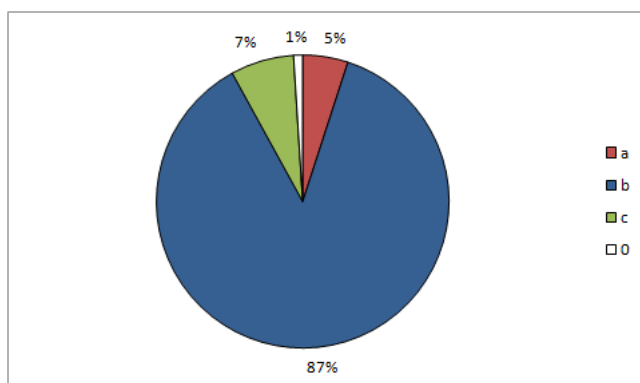
(a) konventionelle Histologie

(b) lückenlose schnittrandkontrollierte Histologie bei LM an ungünstigen Lokalisationen (z.B: Gesicht, Akren)

(c) lückenlose schnittrandkontrollierte Histologie bei LM in allen Lokalisationen

### Frage 9.2: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie des Lentigo maligna Melanoms

Bei der Operation eines Lentigo maligna Melanoms an „ungünstigen“ Lokalisationen, wie Gesicht, Akren und Genitalbereich führen 5 % (n = 5) der Befragten die Exzision/Nachexzision mit dem empfohlenem Sicherheitsabstand von 1 bzw. 2 cm durch, gefolgt von einer konventionellen histologischen Aufarbeitung des Exzidats. 87 % der Befragten (n = 87) exzidieren das maligne Melanom mit an die anatomischen Gegebenheiten adaptierten Sicherheitsabständen (ggf. auch deutlich unter 1 bzw. 2 cm), gefolgt von einer histologischen Aufarbeitung mittels lückenloser schnittrandkontrollierter Histologie. 7 % der Befragten (n = 7) exzidieren das Lentigo maligna Melanom grundsätzlich an allen Lokalisationen mit kleinerem Sicherheitsabstand (< 1 bzw. 2 cm) mit anschließender histologischer Aufarbeitung mittels lückenloser schnittrandkontrollierter Histologie. 1 % (n = 1) der Befragten beantworteten die Frage nicht. (Abb. 21)



**Abbildung 21:**

Konventionelle Histologie vs. lückenlose schnittrandkontrollierte Histologie und adaptierter SA bei LMM

(a) konventionelle Histologie

(b) lückenlose schnittrandkontrollierte Histologie bei LMM an ungünstigen Lokalisationen (z.B: Gesicht, Akren)

(c) lückenlose schnittrandkontrollierte Histologie bei LMM in allen Lokalisationen

### 3.10 Frage 10: Abmessung des Sicherheitsabstandes der Nachexzision

Die Abmessung des Sicherheitsabstandes (0,5, 1 bzw. 2 cm) bei einer Nachexzision eines histologisch durch eine Exzisionsbiopsie gesicherten malignen Melanoms messen 50 % (n = 50) der Befragten ausgehend von allen Enden der durch die Exzisionsbiopsie entstandenen Narbe, 49 % (n = 49) messen den Sicherheitsabstand der Nachexzision ausgehend vom Zentrum (mittleres Drittel) der durch die Exzisionsbiopsie entstandenen Narbe (siehe Abb. 23). 1 % (n = 1) der Befragten beantwortete die Frage nicht. (Abb. 22)

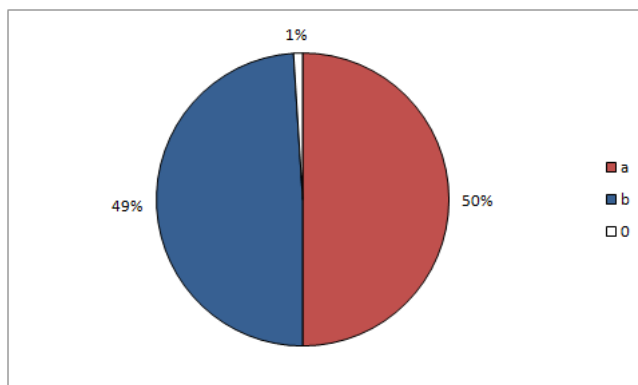


Abbildung 22: Abmessung des SA der Nachexzision

(a) von allen Narbenenden ausgehend

(b) vom Zentrum/mittleren Drittel der Narbe ausgehend

## 4 Diskussion

### 4.1 Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei der Nachexzision des biopsierten malignen Melanoms

Bei Verdacht auf ein malignes Melanom ist die Exzisionsbiopsie das Mittel der Wahl zur Diagnosesicherung. Nur durch eine vollständige Exzision des malignen Melanoms kann histologisch ein definitives T-Stadium (vgl. TNM-Klassifikation) bestimmt werden, anhand dessen die weiteren Behandlungsmaßnahmen geplant werden können.

Entsprechend den AJCC-Richtlinien wird die Größe des Sicherheitsabstandes der Nachexzision sowie die Indikation zur SLNB maßgeblich durch die ermittelte Tumordicke nach Breslow bestimmt. Die Tumordicke des malignen Melanoms ist weiterhin das wichtigste histopathologische Kriterium zur Bestimmung der Prognose des Patienten [57]. Auch wenn die Leitlinien eine Exzisionsbiopsie suspekter pigmentierter Läsionen zur Ermittlung der korrekten Tumordicke bevorzugen, so werden durchaus klinische Situationen beschrieben, in denen Inzisions- oder Stanzbiopsien angebracht sind. Darunter fallen besonders große Läsionen, die Lokalisation im Gesichtsbereich oder an den Akren, sowie Läsionen mit nur geringem Verdacht auf ein malignes Melanom [58].

Für die Entscheidung, ob anhand des histologischen Ergebnisses einer Probebiopsie die weitere endgültige chirurgische Therapie (Nachexzision mit Sicherheitsabstand und ggf. SLNB) geplant werden kann, ist die Kenntnis über die Wahrscheinlichkeit einer Änderung des T-Stadiums im Sinne eines Upstagings und der damit verbundenen Änderung der Behandlungsempfehlungen nach Exzision mit entsprechendem Sicherheitsabstand notwendig.

Hieken und Kollegen untersuchten an 332 Patienten mit malignem Melanom wie oft sich in Abhängigkeit der Art der Biopsie des malignen Melanoms nach histologischer Begutachtung der Nachexzision (mit Sicherheitsabstand) die endgültige Tumordicke und das T-Stadium änderten. Es wurde dargestellt wie oft diese Änderungen dementsprechend zu geänderten Behandlungsempfehlungen, einschließlich der Notwendigkeit weiterer chirurgischer Maßnahmen, führten. 121 der 332 Patienten (36 %), die eine Biopsie des malignen Melanoms erhielten, wiesen in den histologischen Präparaten der Nachexzision Restmelanomzellen auf. Dies führte zu einer Neuklassifizierung des T-Stadiums nach erfolgter Nachexzision bei 27 dieser 121 Patienten (8 % der insgesamt 332 Patienten). Bei 21 von diesen 27 Patienten waren wiederum durch die Änderung des T-Stadiums im Sinne eines Upstagings auch eine weitere operative Therapie in Form einer Nachexzision mit größerem Sicherheitsabstand oder die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Operation notwendig. Die

Wahrscheinlichkeit einer Änderung der Tumordicke, sowie des T-Stadiums und die damit verbundene Notwendigkeit einer zusätzlichen operativen Therapie war abhängig von der Art der durchgeführten Biopsie: 3 von 187 Exzisionsbiopsien (2 %), 3 von 60 Shavebiopsien (5 %), 12 von 68 Stanzbiopsien (18 %) und 3 von 17 Inzisionsbiopsien (18 %) [58].

Etzkorn und Kollegen untersuchten in einer retrospektiven Studie Häufigkeit und Risikofaktoren für ein Upstaging von 1332 histologisch mittels Exzisionsbiopsie oder anderweitiger Biopsie gesicherten malignen Melanomen nach erfolgter Nachexzision mit Sicherheitsabstand. In 460 Fällen zeigten sich histologisch noch Melanomanteile (in situ oder invasiv) in der Nachexzision, wodurch sich bei 52 dieser Patienten ein höheres T-Stadium im Sinne eines Upstagings ergab. Hierbei wurde in 7 % der Fälle (32/460) eine weitere Nachexzision mit größerem Sicherheitsabstand und in 2,4 % der Fälle (11/460) die Durchführung einer SLNB notwendig. Die größten Risikofaktoren für ein Upstaging waren die anatomische Lokalisation des malignen Melanoms im Kopf-Hals-Bereich, an Händen, Füßen, Genitalien oder prätiabial gefolgt von einer Ausdehnung des malignen Melanoms bis zur Basis der Biopsie [59].

Kaiser und Kollegen analysierten ebenfalls die Auswirkung der Art der Biopsie des primären malignen Melanoms auf das weitere chirurgische Vorgehen. Insgesamt war in 12,5 % der Fälle (107/853) ein Upstaging der Tumordicke erforderlich. Nur bei 23 der insgesamt 488 mittels Shave- oder Stanzbiopsien gesicherten malignen Melanome (4,7 %) führte das Upstaging auch zu einer Änderung bzw. Erweiterung der chirurgischen Therapieempfehlung [60].

Durch die Verwendung eines Elektrokauters, ebenso wie durch eine normale entzündliche Wundheilung, werden insbesondere bei Shavebiopsien möglicherweise im Biopsiebett vorhandene Resttumorzellen zerstört oder verändert. Dies reduziert die Möglichkeit im Rahmen der Nachexzision die exakte Invasionstiefe des malignen Melanoms zu ermitteln. Insbesondere bei dünnen malignen Melanomen können bereits kleine Änderungen der Tumordicke einen erheblichen Einfluss auf die Empfehlung des weiteren chirurgischen Managements haben [58, 60].

Die theoretischen Bedenken, dass eine Inzision oder Manipulation am Primärtumor zu einer vermehrten Ausbreitung von Tumorzellen im Sinne einer lymphogenen und hämatogenen Metastasierung führt, konnten durch Studien nicht belegt werden. Bezüglich der gewählten Biopsiemethode zeigte sich weder für das OS oder DFS ein signifikanter Unterschied [61–63], noch konnte eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko der regionalen Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen werden [64].

Molenkamp und Kollegen beobachteten sogar einen positiven Effekt auf das Patientenüberleben bei Nachweis von Resttumorzellen im Nachexzidat verglichen mit

tumorfreen Nachexzidaten. Die Autoren postulieren, dass die verbliebenen Tumorzellen in Kombination mit einer durch die Biopsie induzierten Wundheilung möglicherweise als Trigger des Immunsystems fungieren könnten [63].

Teilbiopsien eines malignen Melanoms sind ein potenzieller Risikofaktor für die Bestimmung eines zu niedrigen T-Stadiums und damit verbunden mit einer möglicherweise unzureichenden chirurgischen Versorgung. Auch wenn die Bestimmung der Tumordicke durch Probebiopsien verglichen mit Exzisionsbiopsien weniger genau ist, kann dennoch in mehr als 80 % die korrekte Tumordicke des malignen Melanoms bereits durch eine initiale (evtl. subtotale) Biopsie bestimmt werden. Hierbei scheinen tiefe Shavebiopsien den Stanzbiopsien bei insbesondere flachen malignen Melanomen (TD < 1 mm) überlegen zu sein [65, 66].

In der vorliegenden Umfragestudie entschieden sich 61 % bzw. 54 % der Befragten das biopsierte maligne Melanom der TD 0,5 bzw. 1,5 mm einzzeitig zu operieren. Das heißt die Nachexzision mit Sicherheitsabstand erfolgt direkt gemessen vom klinisch sichtbaren Rand des verbliebenen Tumors mit gleichzeitiger Durchführung der SLNB bei einer TD von 1,5 mm. Als Kritikpunkt an der Fragestellung kann angemerkt werden, dass die Art der Biopsie (Stanz- oder Shavebiopsie) hier nicht näher erläutert wurde.

Bei einem mittels Exzisionsbiopsie entfernten malignen Melanoms, welches sich histologisch jedoch randbildend zeigt, stimmte eine deutliche Mehrheit mit 80 % (TD 0,9 mm) und 73 % (TD 1,5 mm) ebenfalls für ein einzzeitiges operatives Vorgehen.

Bei malignen Melanomen, die durch eine Teilbiopsie wie Stanz-, Inzisions- oder Shavebiopsie diagnostiziert wurden, kann vor der Nachexzision mit Sicherheitsabstand zunächst die Durchführung einer vollständigen Exzisionsbiopsie der Läsion in Erwägung gezogen werden. Dies gilt insbesondere, wenn sich durch eine Erhöhung der Tumordicke bzw. des T-Stadiums die Notwendigkeit einer SLNB oder eines größeren Sicherheitsabstands der Nachexzision ergeben würde, beispielsweise bei Teilbiopsien mit einer Tumordicke von knapp unter 1 mm oder knapp unter 2 mm. So sollte in Abhängigkeit der gewählten Biopsieform und des klinischen Befundes das weitere Vorgehen mit dem Patienten besprochen werden.

Durch ein einzzeitiges Vorgehen können dem Patienten jedoch in der Mehrheit der Fälle zusätzliche operative Eingriffe erspart werden.

#### **4.2 Ein- oder mehrzeitiges Vorgehen bei klinischem Verdacht eines malignen Melanoms**

Die aktuellen Leitlinien für das chirurgische Management des primär kutanen malignen Melanoms empfehlen als Standardtherapie bei Verdacht auf ein malignes Melanom ein

zweizeitiges Vorgehen. Der erste Schritt besteht zunächst aus der Entnahme einer Exzisionsbiopsie der suspekten Hautveränderung mit einem schmalen Rand normaler Haut und anschließender histologischer Diagnosesicherung. Den zweiten Schritt stellt die Nachexzision mit Sicherheitsabstand und ggf. eine Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation unter Berücksichtigung der ermittelten Tumordicke nach Breslow dar [25, 39].

McKenna und Kollegen verglichen in einer retrospektiven Studie klinisch-pathologische Melanommerkmale, chirurgische Exzisionsränder und das Überleben von Patienten, deren primär kutanes malignes Melanom entweder mittels Exzisionsbiopsie gefolgt von einer weiteren Nachexzision (zweizeitig) oder direkt mittels einer Exzision mit Sicherheitsabstand (einzeitig) entfernt wurde. Patienten der einzeitigen Exzisionsgruppe (n = 547) waren statistisch signifikant älter, hatten dickere und häufiger ulzerierte maligne Melanome, einen höheren Anteil an Lentigo maligna Melanomen und an malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich verglichen mit Patienten der zweizeitigen Exzisionsgruppe (n = 1048). 52 % aller einzeitigen Exzisionen wurden mit einem Sicherheitsabstand von < 1 cm durchgeführt, verglichen mit 20 % der zweizeitigen Exzisionen. Der Sicherheitsabstand korrelierte in der zweizeitigen Exzisionsgruppe deutlich besser mit der ermittelten Tumordicke nach Breslow. Gesamtüberleben (OS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und rezidivfreies Überleben (RF) waren auch nach Anpassung prognostischer Faktoren wie Alter, Geschlecht, Tumordicke, Lokalisation, Histologie und Ulzeration statistisch signifikant besser in der zweizeitigen Exzisionsgruppe verglichen mit der einzeitigen Exzisionsgruppe. Ein Grund hierfür konnte jedoch nicht identifiziert werden [67].

Landthaler und Kollegen konnten hingegen keinen Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate und dem rezidivfreien Überleben (über fünf Jahre) zwischen Melanompatienten, die zunächst eine Exzisionsbiopsie gefolgt von einer späteren Nachexzision erhielten (n = 319) und Melanompatienten, bei denen eine direkte Exzision des Tumors mit einem größeren Sicherheitsabstand erfolgte (n = 635), feststellen [68]. Die Studie wurde jedoch zu einem Zeitpunkt durchgeführt, zu dem der minimale Sicherheitsabstand der Nachexzision noch 3 cm betrug und auch die Exzisionsbiopsie mit einem „schmalen“ Rand von 3–10 mm erfolgte, was nicht der heutigen Definition der Exzisionsbiopsie mit 1–3 mm entspricht [69].

Neben der Empfehlung des Standardverfahrens einer zweizeitigen Operation des malignen Melanoms wird in der AWMF-Leitlinie auch die Möglichkeit erwähnt bei klinisch sehr sicherer Diagnose eines malignen Melanoms dieses primär mit definitivem Sicherheitsabstand und ggf. weiteren notwendigen chirurgischen Therapien (SLNB) zu versorgen [25].



Eine zunehmend genauere klinische Diagnostik des malignen Melanoms wird durch fortgeschrittene, nicht-invasive diagnostische Techniken erreicht, die eine Gewebedarstellung in vivo ermöglichen. Wichtigstes diagnostisches Hilfsmittel stellt nach wie vor die Dermatoskopie, auch in Verbindung mit der digitalen Videodermatoskopie, dar [70]. Unter Verwendung der Dermatoskopie steigt die Sensitivität der Melanomdiagnostik um etwa 20 % und die Spezifität um etwa 10 % im Vergleich zur Untersuchung mit dem bloßen Auge [71]. Die Sensitivität der Dermatoskopie zum Nachweis von malignen Melanomen liegt somit in Abhängigkeit der Erfahrung des Untersuchers bei 85–100 %. Die Spezifität der Methode erreicht bis zu 90 % [71]. Die Entwicklung hochauflösender Bildgebungstechniken (konfokale Lasermikroskopie, optische Kohärenztomographie, Hochfrequenz-Ultraschall, elektrische Impedanzspektroskopie) ermöglicht die Abbildung von Hautstrukturen mit nahezu histologischer Auflösung im Sinne einer nicht-invasiven „in vivo-Biopsie“ [70]. Von Braunmühl und Kollegen zeigten anhand einer Fallserie, dass bei klinisch und dermatoskopisch schwierig zu beurteilenden Läsionen die konfokale Lasermikroskopie eine nichtinvasive diagnostische Methode darstellt, die die Diagnosegenauigkeit des malignen Melanoms verbessert und die Unterscheidung von benignen melanozytären Hautveränderungen erleichtert [72].

Die Verbesserung des Auflösungsvermögens der hochfrequenten Ultraschalldiagnostik (20–100 MHz) ermöglicht bereits präoperativ eine relativ genaue Messung der Dicke von Hautläsionen, einschließlich malignen Melanomen. Mehrere Studien zeigen eine gute Korrelation der präoperativ sonographisch bestimmten Tumordicke mit der postoperativ histologisch gemessenen Tumordicke des kutanen malignen Melanoms [73–76]. Dies ermöglicht die Planung eines einzeitigen chirurgischen Vorgehens mit Bestimmung der Resektionsränder bzw. des Sicherheitsabstandes entsprechend der sonographisch gemessenen Tumordicke.

Chaput und Kollegen entfernten in einer Studie 78 maligne Melanome in einer einzeitigen Operation mit Ermittlung des Sicherheitsabstandes der Resektionsränder basierend auf einer präoperativen sonographischen Messung der Tumordicke. Im Vergleich mit der anschließenden histologischen Messung der Tumordicke wurde in 71 Fällen (91 %) das maligne Melanom mit angemessenem Sicherheitsabstand entsprechend den aktuellen Empfehlungen exzidiert. Zwei maligne Melanome (2,6 %) erforderten eine erneute Exzision bei sonographisch zu gering geschätzter Tumordicke. In fünf Fällen (6,4 %) waren die durch die sonographische Messung bestimmten Resektionsränder größer als die histologisch gemessene Tumordicke diese erfordert hätte. Insbesondere bei in situ Melanomen außerhalb des Gesichtes wurde die Tumordicke sonographisch häufig zu hoch bzw. als invasiv geschätzt (66,6 %) und folglich eine zu große Exzision durchgeführt. Insgesamt zeigte sich eine gute Korrelation zwischen den histometrischen und

sonometrischen Messungen ( $r = 0,88$ ). Signifikante Unterschiede zwischen sonometrischen und histometrischen Messungen waren assoziiert mit zunehmender Tumordicke, zunehmender Größe der Läsion und dem Vorhandensein einer Ulzeration [77].

Auch wenn die Histologie mit hoher mikroskopischer Auflösung nach wie vor der Goldstandard zur Messung der Tumordicke des malignen Melanoms ist, so bietet die Messung der Tumordicke mittels hochfrequentem Ultraschall den Vorteil die gesamte Läsion *in vivo* ohne Artefakte, die möglicherweise mit der histopathologischen Aufarbeitung assoziiert sind, zu untersuchen [77].

Das maligne Melanom stellt sich in der Regel im Ultraschall als solide, hypoechogene, reich vaskularisierte, gut abgegrenzte Struktur dar. Entzündliche Infiltrate, die ebenfalls hypoechogen abgebildet werden, können sonographisch jedoch nur schwierig vom eigentlichen Tumor zu unterscheiden sein. Dies ist ein möglicher Grund für eine Überschätzung der Tumordicke bei der sonographischen Messung [70]. Des Weiteren könnte auch die in Frage 4 diskutierte Geweberetraktion nach Entnahme und histologischer Aufarbeitung zu einer Überschätzung der *in vivo* gemessenen Tumordicke, verglichen mit der Tumordicke *ex vivo*, beitragen.

Auch eine Unterscheidung zwischen maligner und benigner Hautveränderung allein mittels Ultraschalldiagnostik ist nur schwer möglich [78]. Hier ist eine Kombination mit weiteren bildgebenden Verfahren wie beispielsweise der konfokalen Lasermikroskopie hilfreich, die eine Unterscheidung zwischen atypischen Naevuszellnaevi und malignem Melanom ermöglicht.

Die präoperative Diagnostik mittels hochauflösender Bildgebung stellt eine nichtinvasive Untersuchung dar, die bei der Bestimmung der chirurgischen Resektionsränder des kutanen malignen Melanoms in Abhängigkeit der Tumordicke hilfreich sein kann. Somit besteht die Möglichkeit auf eine vorausgehende Teil- oder Exzisionsbiopsie zu verzichten. Die Befragten der Studie stimmten dennoch mehrheitlich (56 % bei einer klinisch geschätzten TD < 1 mm, 66 % bei einer klinisch geschätzten TD  $\geq 1$  bis < 2 mm, 58 % bei einer klinisch geschätzten TD  $\geq 2$  mm) jeweils für ein zweizeitiges Vorgehen mit Planung einer Nachexzision und Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach Vorliegen der anhand einer Exzisionsbiopsie, histologisch ermittelten Tumordicke. Insbesondere bei mittleren Tumordicken zwischen 1 und 2 mm wird das zweizeitige Vorgehen bevorzugt, da hier vergleichsweise kleine Änderungen der Tumordicke zu maßgeblichen Änderungen der Behandlungsempfehlungen führen können (Durchführung einer SLNB, Nachexzision mit 1 oder 2 cm SA).

Die Entscheidung für ein einzeitiges Vorgehen sollte im Einzelfall, abhängig vom klinischen Befund gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden.

Nachteil einer einzeitigen Exzision des malignen Melanoms mit Ermittlung des Sicherheitsabstandes basierend auf der klinischen und/oder sonographischen Messung der Tumordicke ist einerseits das Risiko einer Unterschätzung der histologischen Tumordicke nach Breslow mit der Notwendigkeit einer weiteren Exzision in einem zweiten Schritt, andererseits aber auch das Risiko einer Überschätzung der Tumordicke und damit die Durchführung einer unnötig großen Exzision.

Oftmals wird das Risiko einer zu großen Exzision insbesondere an Lokalisationen wie Abdomen oder Rücken vom Patienten in Kauf genommen um eine zweite Operation somit möglichst zu vermeiden [77].

Unter Berücksichtigung, dass die klinische Genauigkeit für die Diagnose eines malignen Melanoms im Bereich von 65–80 % liegt [79], können durch eine diagnostische Exzisionsbiopsie unnötig ausgedehnte Operationen vermieden werden, insbesondere wenn sich histologisch die Diagnose eines malignen Melanoms nicht bestätigen sollte. Bei bestätigter Melanomdiagnose kann der Sicherheitsabstand der weiteren Nachexzision entsprechend der ermittelten Tumordicken exakt an den chirurgischen Behandlungsempfehlungen ausgerichtet werden [67].

Demgegenüber steht die Zeit- und Kostenersparnis eines einzeitigen operativen Vorgehens, ebenso wie die Vermeidung einer zusätzlichen Belastung für den Patienten durch eine zweite Operation.

#### **4.3 Gewebsretraktion des Präparats nach Entnahme und Aufarbeitung**

Entsprechend ihrer biomechanischen Eigenschaften wird die Haut den nichtlinearen viskoelastischen Verbindungen zugeordnet [80]. Diese mechanischen Eigenschaften werden auch durch die Langer Spannungslinien charakterisiert [81]. Die Spannung der Haut wird hauptsächlich durch die Architektur des Kollagengerüsts und der Elastinfasern in der tiefen retikulären Dermis hervorgerufen. Viele Faktoren beeinflussen das biomechanische Verhalten der Haut. Ihre Struktur und Dicke variiert je nach Körperregion, ebenso spielen intrinsische und extrinsische Alterungsprozesse eine Rolle. Die mechanische Eigenschaft des Hautgewebes, sich nach der Exzision (ex vivo) zusammenzuziehen, ist in der Dermatochirurgie insbesondere für die Beurteilung der Tumorränder bei der Exzision von malignen Hauttumoren von Bedeutung [82]. Die Abmessung des Sicherheitsabstandes der Nachexzision bei der Diagnose eines malignen Melanoms erfolgt klinisch bzw. in vivo vor Durchführung der Exzision. Die Beurteilung von Diskrepanzen zwischen klinischen und histopathologischen Messungen der Sicherheitsabstände ist wichtig um unnötige weitere Operationen, aber auch juristische

Konsequenzen bezüglich möglicherweise zu geringer Resektionsränder maligner Tumore zu vermeiden.

Die Angaben der Befragten zum Ausmaß der Geweberetraktion nach Entnahme und histologischer Aufarbeitung lagen zwischen 10 % bis maximal 50 %. Demzufolge würde den meisten (78 %) ein histologischer Sicherheitsabstand von 8 mm ausreichen, wenn die Exzision des malignen Melanoms mit einem klinischen Sicherheitsabstand von 1 cm erfolgte. Bei Vorliegen kleinerer histologischer Sicherheitsabstände von 6 mm bzw. 4 mm würden 67 % bzw. 84 % der Befragten eine erneute Exzision durchführen und den Sicherheitsabstand vergrößern.

Es wurden einige Studien über die nach Entnahme von Hautexzidaten stattfindende Geweberetraktion durchgeführt:

Blasco-Morente und Kollegen untersuchten an 111 Patienten das Ausmaß und den Zeitpunkt der Geweberetraktion von Hautexzidaten sowie weitere Einflussfaktoren auf die Geweberetraktion wie Alter, Geschlecht, Lokalisation und Diagnose. Messungen von Länge und Breite der Präparate erfolgten vor Exzision (in vivo), fünf Minuten nach Exzision (ex vivo) und nach Fixierung des Präparats über 24 Stunden in einer 10-prozentigen Formalinlösung (postfixation). Eine signifikante Geweberetraktion von im Mittel 17 % in der Länge und 9,5 % in der Breite des Präparats wurde zwischen den in vivo- und postfixation-Präparaten ermittelt. Der größte Teil (82 % und 92 %) der Geweberetraktion konnte direkt nach der Entnahme zwischen in vivo- und ex vivo-Präparaten beobachten werden. Die stärkste Geweberetraktion in der Länge wurde an Präparaten des Körperstamms (23 %) nachgewiesen, verglichen mit Präparaten der Extremitäten (18 %) und des Kopf-Hals-Bereichs (15 %). Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter des Patienten oder Diagnose exzidierten Hautveränderungen festgestellt [83].

Dumas und Kollegen wiesen an 75 Hautexzidaten fünf Minuten nach Entnahme der Präparate eine durchschnittliche Retraktion der Hautoberfläche von 31 % nach. Die Retraktionsfähigkeit der Haut schien mit zunehmendem Alter abzunehmen. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Geweberetraktion und dem Alter und Geschlecht des Patienten oder der Art des exzidierten Tumors konnte jedoch nicht gezeigt werden. Die Retraktionsfähigkeit der Haut zeigte sich je nach Körperregion deutlich variabel. Die stärkste Geweberetraktion wurde in der oberen Extremität (ausgenommen der Hand) und zervikal nachgewiesen. Im Gegensatz dazu schien die Haut der unteren Extremität (ausgenommen dem Fuß), dem Rücken und der Nase eine geringere Retraktionsfähigkeit zu haben [82].

Eine Geweberetraktion von durchschnittlich 16 % für die Länge und 18 % für die Breite der 82 exzidierten Hautpräparate konnten Dauendorffer und Kollegen nachweisen.

Exzidate der Extremitäten verglichen mit Exzidaten im Kopf-Hals-Bereich waren mit einer signifikant stärkeren Geweberetraktion in der Länge der Präparate verbunden. Alter, Geschlecht und Art der exzidierten Hautveränderung beeinflussten die Geweberetraktion nicht. Die Retraktion zwischen in vivo- und ex vivo-Messungen zeigte sich signifikant ( $P < 0,001$ ), während kein Unterschied zwischen ex vivo-Messungen und Messungen nach Fixierung beobachtet wurde. Die Formalinfixierung trug somit nicht zur Schrumpfung des Präparates bei [84].

Auch Kerns und Kollegen zeigten, dass der Großteil der Geweberetraktion direkt nach der Exzision des Präparats stattfindet, somit durch die kontraktile Eigenschaften des Gewebes selbst bedingt ist und nicht durch die Fixierung in Formalin hervorgerufen wird. Je ausgeprägter der Alterungsprozess der Haut fortgeschritten ist und je ausgeprägter durch Sonneneinstrahlung verursachte Hautschäden im Sinne einer solaren Elastose vorhanden sind, desto geringer sind die intrinsischen kontraktile Eigenschaften des Gewebes. Bei 97 Hautexzidaten wurde eine durchschnittliche Geweberetraktion von 21 % in der Länge und 12 % in der Breite der Präparate nachgewiesen. Das Patientenalter war signifikant negativ mit dem Ausmaß der Geweberetraktion korreliert. Exzidate am Körperstamm zeigten eine größere Retraktionsfähigkeit als Exzidate im Kopf-Hals-Bereich [85]. Auch ältere Studien zeigten abhängig vom Alter des Patienten eine deutliche Geweberetraktion zwischen den in vivo-Messungen und den Messungen der fixierten Präparate zwischen 15–25 % [86]. Der Großteil der Geweberetraktion (94 %) wurde auch hier zwischen den in vivo- und ex vivo-Präparaten festgestellt und der Formalinfixierung wurde keine große Bedeutung für die Geweberetraktion beigemessen [87].

Zusammenfassend kann von circa 20 % Geweberetraktion nach Entnahme und Aufarbeitung eines Hautexzidats ausgegangen werden. Die Geweberetraktion erfolgt direkt nach der Entnahme des Exzidats und ist im Wesentlichen nicht durch die Formalinfixierung bedingt. In einigen Studien konnte eine Abnahme der Retraktionsfähigkeit der Hautexzidate mit zunehmendem Alter beobachtet werden. In der klinisch-pathologischen Korrelation können somit auch histologisch gemessene tumorfreie Resektionsränder von 8 bzw. 16 mm bei einer Nachexzision mit 1 bzw. 2 cm Sicherheitsabstand als ausreichend erachtet werden und erfordern kein erweitertes operatives Vorgehen.

#### **4.4 Zeitpunkt der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach Exzision des primären malignen Melanoms**

Der wichtigste prognostische Faktor des kutanen malignen Melanoms ist der SLN-Status. Bestandteil der initialen chirurgischen Versorgung von malignen Melanomen mittlerer und

höherer Tumordicke ist daher neben einer Nachexzision mit Sicherheitsabstand die Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation. Zwischen der durch die Exzisionsbiopsie gestellten Erstdiagnose des malignen Melanoms und der weiteren chirurgischen Versorgung mittels Nachexzision und SLNB kann es zu zeitlichen Verzögerungen kommen. Der prognostische Einfluss dieser Verzögerungen ist bisher weitgehend unklar. Unter der Annahme eines raschen Melanomwachstums erscheint eine zeitnahe chirurgische Behandlung nach Diagnosestellung eines kutanen malignen Melanoms vorteilhaft. So wird in der Umfragestudie die Durchführung der SLNB nach einem bzw. zwei Monaten von 96 % bzw. 81 % für sinnvoll erachtet. Auch nach drei Monaten würde die Mehrheit (55 %) den Wächterlymphknoten noch entfernen. Sechs Monate nach der Primärexzision des malignen Melanoms wird die SLNB nur noch von 20 % der Befragten für sinnvoll gehalten.

Vorliegende Daten über die Auswirkung des Zeitpunktes der SLNB sind widersprüchlich. Die meisten der veröffentlichten Studien konnten keinen Unterschied im DFS und OS zwischen einer frühen SLNB (< 30, 40, 47, bzw. 59 Tage nach Primärexzision des Melanoms) und einer späteren SLNB (> 30, 40, 47, bzw. 59 Tage nach Primärexzision des Melanoms) nachweisen [88–91].

2015 veröffentlichten Tejera-Vaquero und Kollegen eine Studie mit 1963 Melanomapatienten und zeigten, dass die frühe SLNB (< 40 Tage nach Exzision des Primärmelanoms) mit einem schlechteren Melanoma-Specific Survival (MSS) assoziiert ist (Hazard Ratio (HR) = 1,7; 95 % Konfidenzintervall (CI) 1,2 - 2,5; Signifikanzwert (p) = 0.007). In der Subgruppenanalyse war die Auswirkung auf das MSS jedoch nur bei Patienten mit negativem SLN und ohne Vorliegen von Regressionszeichen im Primärtumor signifikant. Die Autoren postulierten, dass sich eine frühe Exzision und SLNB negativ auf die Ausbildung einer Immunantwort gegen das maligne Melanom auswirkt [92]. Demgegenüber steht eine Studie von Fortes und Kollegen mit 748 Patienten, die nach Berücksichtigung möglicher Confounder (Geschlecht, Alter, Tumordicke nach Breslow, Mitoserate, Ulzeration und histologischer Subtyp) bei Patienten mit einem positiven SLN-Befund, die sich einer frühen SLNB ( $\leq$  30 Tage) unterziehen, ein dreifach verringertes Melanommortalitätsrisiko nachweist im Vergleich zu Patienten mit einer verzögerten SLNB (> 30 Tage) (HR = 0,29; 95 % CI = 0,11 – 0,77) [93]. Dies legt nahe, dass durch eine frühe SLNB Tumorwachstum und Metastasierung aufgehalten werden. Neben dem diagnostischen Aspekt wird somit ein therapeutischer Effekt der SLNB diskutiert [30, 94].

Zusammenfassend kann die Empfehlung für eine Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation bis zu drei Monate nach Primärexzision des malignen Melanoms noch ausgesprochen werden.

#### **4.5 Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären malignen Melanoms**

In der Regel erfolgt die Exzision des primären malignen Melanoms mittels Exzisionsbiopsie zur Diagnosesicherung und Bestimmung der exakten histologischen Tumordicke zeitlich vor Planung und Durchführung einer SLNB. Es wurde jedoch in Frage gestellt, ob dieses sequentielle Vorgehen möglicherweise durch den chirurgischen Eingriff der Exzisionsbiopsie zu einem veränderten Lymphabfluss führt und somit durch Markierung falsch-negativer SLNs ein erhöhtes Risiko für unentdeckte Mikrometastasen und ein schlechteres Patientenoutcome besteht. Gauwerky und Kollegen verglichen Melanompatienten, die zeitgleich eine SLNB und die Exzision des Primärtumors mit Sicherheitsabstand erhielten, mit Melanompatienten, deren Primärtumor vor Durchführung der SLNB bereits mittels Exzisionsbiopsie entfernt wurde.

Die zeitliche Abfolge der chirurgischen Eingriffe beeinflusste weder die allgemeine und regionäre Tumorprogression noch das DFS und OS der Melanompatienten. Dies bekräftigt, dass die Exzisionsbiopsie die Lymphdrainage des Primärtumors nicht verändert und die Genauigkeit der Markierung des SLN durch eine bereits stattgefundene Exzisionsbiopsie nicht beeinträchtigt wird [95].

In den allgemeinen Empfehlungen der European Association of Nuclear Medicine - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EANM-EORTC) zur Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik des malignen Melanoms wird als Kontraindikation der SLNB eine zuvor erfolgte Nachexzision mit Sicherheitsabstand aufgeführt [33].

Auch wenn die Nachexzision mit Sicherheitsabstand und die SLNB in der Regel in einem einzeitigen operativen Eingriff durchgeführt werden, gibt es durchaus Fälle, in denen die Exzision mit einem weiteren Sicherheitsabstand bereits stattgefunden hat und aufgrund der Tumordicke des diagnostizierten malignen Melanoms die Indikation für eine SLNB erst im Nachhinein gegeben ist. Noch in größerem Ausmaß als bei vorangegangener Exzisionsbiopsie bestehen hierbei Bedenken, dass der afferente Lymphabfluss von der primären Tumorlokalisierung durch eine zuvor erfolgte Exzision mit entsprechender Rekonstruktion zerstört oder erheblich verändert wurde. Durch das veränderte Muster des Lymphabflusses kann der SLN möglicherweise nicht zuverlässig identifiziert werden, da nicht mehr die ursprüngliche Drainage aus dem primären Tumor dargestellt wird. Der als SLN identifizierte Lymphknoten könnte somit theoretisch nicht dem wahren SLN entsprechen und zu einer Fehldiagnose des Lymphknotenstatus führen [96]. Der Grad der Veränderung des Lymphabflusses aus der primären Tumorlokalisierung hängt zum einen von der Höhe des Sicherheitsabstandes der erfolgten Nachexzision (1 cm vs. 2 cm) ab, zum anderen von der Lokalisation des Primärtumors (Kopf-Hals-Bereich vs. Rumpf vs.

Extremitäten) sowie von der Art der erfolgten Rekonstruktion (Dehnungsplastik vs. Hauttransplantat vs. Verschiebeplastik).

So befürworten nach einer Nachexzision mit 1 cm und Wundverschluss mittels Dehnungsplastik an den Extremitäten 94 %, am Rumpf 91 % und im Kopf-Hals-Bereich 74 % der Befragten eine anschließende SLNB. Erfolgte der Wundverschluss der Nachexzision mit 1 cm mittels Hauttransplantat, würden entsprechend der Lokalisation an den Extremitäten 82 %, am Rumpf 76 % und im Kopf-Hals-Bereich 65 % der Befragten eine spätere SLNB noch durchführen. Wurde der Defekt mittels Verschiebeplastik verschlossen, empfiehlt nur circa ein Drittel der Befragten (Extremitäten: 42 %, Rumpf: 33 %, Kopf-Hals-Bereich: 29 %) eine nachfolgende SLNB.

Ist die Nachexzision mit 2 cm Sicherheitsabstand erfolgt und wurde der Defekt mit einer Dehnungsplastik verschlossen, würden an den Extremitäten noch 60 %, am Rumpf 53 % und im Kopf-Hals-Bereich 36 % der Befragten im Anschluss eine SLNB veranlassen. Wurde der Defekt mittels Hauttransplantat verschlossen, so empfehlen an den Extremitäten noch die Hälfte der Befragten (51 %) eine SLNB im Verlauf, am Rumpf 45 % und im Kopf-Hals-Bereich lediglich 29 % der Befragten. Nach einer Nachexzision mit 2 cm Sicherheitsabstand und Defektverschluss mittels Verschiebeplastik spricht sich weniger als ein Drittel der Befragten noch für eine anschließende SLNB aus (Extremitäten: 27 %, Rumpf: 24 %, Kopf-Hals-Bereich: 13 %).

Die Lymphdrainage der Haut ist von Patient zu Patient sehr variabel, selbst wenn die gleiche Körperregion untersucht wird. Während der Lymphabfluss der oberen und unteren Extremitäten zu den axillären und inguinalen Lymphknoten meist noch bedingt vorhersehbar ist, kann die Lymphdrainage aus einem Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich und am Rumpf unerwartete Wege nehmen, zu mehreren Lymphknotenregionen und über die Mittellinie des Körpers hinweg erfolgen [97].

Studien haben gezeigt, dass die SLNB auch bei Melanompatienten nach bereits erfolgter Nachexzision mit Sicherheitsabstand noch sinnvoll ist. Jedoch geben die Studien auch einen Hinweis darauf, dass die Lymphszintigraphie und SLNB nach bereits erfolgter Nachexzision von Primärtumoren am Rumpf und im Kopf-Hals-Bereich verglichen mit Tumoren an den Extremitäten möglicherweise nicht so genau sind. Stanley und Kollegen schlossen daher in ihre Studie nur Patienten mit einem malignen Melanom der Extremitäten ein. Bei allen 24 Patienten, die vor der SLNB bereits eine Nachexzision mit Sicherheitsabstand und einen primären Wundverschluss mittels Dehnungsplastik oder einer Hauttransplantation erhalten hatten, konnte ein SLN dargestellt und entfernt werden. Bei zwei Patienten enthielten die Sentinel-Lymphknoten (SLNs) okkulte Melanommetastasen, die ohne die Durchführung der SLNB nicht diagnostiziert und behandelt worden wären. In einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu drei Jahren



zeigte sich bei keinem der Patienten mit einem negativen SLN der Hinweis auf eine regionäre Lymphknotenmetastasierung [98]. In einer weiteren Studie berichteten Kelemen und Kollegen über einen falsch negativen SLN durch eine falsche szintigraphische Markierung unter 47 Patienten (2,8 %), die eine SLNB nach einer bereits erfolgten Nachexzision erhielten. Ein Patient mit einem primären malignen Melanom am Rumpf entwickelte eine Lymphknotenmetastase in der inguinalen Lymphknotenregion, die nicht durch die präoperative szintigraphische Markierung identifiziert worden war. Bei 11 der 47 Patienten konnten positive SLNs detektiert werden. Alle weiteren Patienten mit negativen SLNs blieben über den Zeitraum des Follow-ups metastasenfrei [99]. In einer Studie von Evans und Kollegen war das maligne Melanom bei der Mehrheit (60 %) der 76 Patienten, die bereits eine Nachexzision des Primärtumors erhalten hatten, am Rumpf lokalisiert. In dieser Untergruppe zeigte sich bei drei Patienten mit negativem SLN im Verlauf eine Lymphknotenmetastasierung der szintigraphisch markierten Lymphabflussregion. Bei einem Patienten zeigten sich die Lymphknotenmetastasen in einem zuvor nicht markierten Lymphabflussgebiet. So kann vermutet werden, dass die „wahren/echten“ SLNs bei diesen Patienten möglicherweise zuvor durch die Lymphszintigraphie nicht identifiziert wurden [100].

Leong und Kollegen konnten in einem kurzen Nachbeobachtungszeitraum (im Mittel 15,4 Monate) keine signifikanten Unterschiede im DFS und OS zwischen den 65 Patienten feststellen, die eine SLNB erst nach vorheriger Nachexzision des malignen Melanoms (Körperstamm 46 % und Extremitäten 54 %) erhielten, verglichen mit einer Kontrollgruppe, bei der die SLNB und Nachexzision gleichzeitig erfolgten [101]. Lediglich ein falsch negativer SLN wurde in der klinischen Verlaufskontrolle bei einem Patienten festgestellt, dessen malignes Melanom am Körperstamm vor der SLNB nachexzidiert und mit einer Rotationslappenplastik verschlossen wurde [101].

McCready und Kollegen untersuchten in einer prospektiven Studie 100 Patienten, die eine SLNB nach bereits zuvor erfolgter Nachexzision des Primärtumors (Körperstamm 44, Extremitäten 56) erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich. 31 Patienten wiesen einen positiven SLN mit Melanommetastasen auf. Bei 42 von 44 Patienten mit einem Melanom am Körperstamm konnten SLNs identifiziert werden. Von diesen 42 Patienten wurden in einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren zwei falsch negative SLNs identifiziert. Beide Patienten hatten vor der SLNB eine Nachexzision mit Defektverschluss mittels Rotationslappenplastik erhalten [102].

Gannon und Kollegen verglichen die Lymphszintigraphie und SLNB zwischen Melanompatienten mit und ohne zuvor erfolgter Nachexzision und konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Auffindungsrate der SLNs (99 % vs. 98 %) und

der Inzidenz von positiven SLNs (18 % vs. 17 %) nachweisen. Darüberhinaus zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der identifizierten SLNs zwischen der Gruppe mit vorheriger Nachexzision (2,4 SLNs) und der Gruppe ohne vorherige Nachexzision (2,2 SLNs). Patienten mit Lokalisation des Tumors am Rumpf und zuvor erfolgter Nachexzision zeigten SLNs in mehreren Lymphknotenregionen im Vergleich zu Patienten, die zuvor keine Nachexzision erhalten hatten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant [96].

Neivo da Silva Junior und Kollegen simulierten in einer Studie die Auswirkung einer vorherigen Nachexzision auf die szintigraphische Markierung der SLNs, indem der radioaktive Tracer zunächst in 0,3 cm Entfernung von der Narbe/Tumor injiziert wurde und am Folgetag die Injektionsstelle in einer Entfernung von 1,3 cm von der Narbe/Tumor gewählt wurde. Die jeweils nach Injektion des Tracers durchgeführten Lymphszintigraphien der 33 Patienten wurden hinsichtlich der drainierenden Lymphknotenregionen und Anzahl der dargestellten SLNs verglichen. 75 SLNs wurden bei der Injektion des Tracers in 0,3 cm Entfernung von der Läsion identifiziert, gegenüber 82 SLNs bei der Injektionsstelle in 1,3 cm Entfernung. Alle SLNs, die bei 0,3 cm dargestellt wurden, konnten auch bei 1,3 cm szintigraphisch identifiziert werden. 81 % der Patienten wiesen die gleiche Anzahl und Position der SLNs auf. Bei 19 % der Patienten zeigten sich bei der weiter entfernten Injektionsstelle (1,3 cm) zusätzliche SLNs. Diese stellten sich bei drei der Patienten in der gleichen Lymphknotenregion dar, bei drei weiteren Patienten lagen die zusätzlich markierten SLNs in einer anderen Lymphknotenregion [103].

Das Risiko für eine ungenaue szintigraphische Markierung und SLNB nach bereits erfolgter Nachexzision wird für Tumoren im Bereich der Extremitäten, bei Zustand nach Endgliedamputation, primärem Wundverschluss oder Hauttransplantat und einem Sicherheitsabstand der Nachexzision von  $\leq 2$  cm als gering eingestuft. Ein moderates Risiko besteht für Tumoren am Rumpf und im Kopf-Hals-Bereich, ein hohes Risiko, wenn die Nachexzision mit einem Sicherheitsabstand von  $\geq 2$  cm und/oder der Wundverschluss mittels Rotationsplastik erfolgt waren [99].

Auch wenn das Standardvorgehen sicherlich beinhaltet die Nachexzision mit Sicherheitsabstand und die SLNB in einer einzeitigen Operation durchzuführen, so kann eine SLNB nach einer bereits stattgefundenen Nachexzision dennoch klinisch okkulte Lymphknotenmetastasen identifizieren und wertvolle diagnostische Informationen liefern um weitere klinische Therapieentscheidungen treffen zu können. Nach einer bereits erfolgten Nachexzision im Kopf-Hals-Bereich oder am Rumpf sollte insbesondere nach einem Wundverschluss mittels großflächiger Verschiebeplastik die Indikation für eine SLNB aufgrund des verzweigten und unvorhersehbaren Lymphabflussmusters hinterfragt

werden. Der Patient sollte auf die potentielle Verringerung der diagnostischen Genauigkeit mit erhöhter Rate falsch negativer Befunde hingewiesen werden [98, 104].

Weiterhin bleibt aber auch zu hinterfragen, ob das Auftreten einer Lymphknotenmetastase nach stattgefundenem SLNB mit histologisch negativem SLN auf eine falsche Markierung des SLN und damit auf einen falsch negativen SLN hinweist oder ob nicht vielmehr im Verlauf eine lymphogene Metastasierung des Melanoms trotz zuvor negativem SLN stattgefunden hat [105]. Die metastasierenden Tumorzellen könnten sich zum Zeitpunkt der SLNB noch auf der Transitstrecke zwischen Primärtumor und Lymphknoten befunden haben. Ebenso existiert die Theorie, dass die Metastasierung des malignen Melanoms nicht immer sequentiell - das heißt zuerst lymphogen und erst im Anschluss hämatogen - erfolgt. Möglich ist auch eine parallel lymphogene und hämatogene Metastasierung der Tumorzellen [106]. Auch nach einer vollständigen Lymphknotendisektion können zu einem späteren Zeitpunkt erneut Melanommetastasen in dem voroperierten Lymphabflussgebiet auftreten.

Die klinische und sonographische Kontrolle der regionalen Lymphknotengebiete ist auch bei negativem SLN und erfolgter CLND ein wichtiger Bestandteil der regelmäßigen Melanomnachsorge.

#### **4.6 Blaue Farbstoffe im Rahmen der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation**

Die von Morten und Kollegen eingeführte Technik der SLNB beinhaltet zunächst die Injektion eines blauen Farbstoffs um den Tumor oder die Exzisionsnarbe, gefolgt von einer Disektion des durch seine bläuliche Färbung visuell identifizierten Wächterlymphknotens im entsprechenden Lymphabflussgebiet [107]. Im Verlauf wurden zusätzlich die präoperative Lymphszintigraphie mit einem radioaktiven Tracer und die intraoperative Identifikation des SLN mit der Gammasonde eingeführt. Die Kombination beider Methoden erhöhte die Sensitivität und Spezifität der SLNB und etablierte sich dabei als Goldstandard. Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) empfiehlt die Kombination der Lymphszintigraphie mit der intraoperativen Anwendung der Gammasonde und der präoperativen Injektion von blauem Farbstoff, um den Sentinel-Lymphknoten mit höchstmöglicher Genauigkeit zu identifizieren. Die verwendeten Farbstoffe im Rahmen der SLNB sind Isosulfanblau (Lymphazurin), Patentblau V oder Methylenblau. 0,5–1 ml des Farbstoffs werden 10–20 Minuten vor der Operation streng intradermal um den Primärtumor oder die Narbe injiziert. Um Schmerzen während der Injektion zu vermeiden, sollte diese erst am bereits anästhesierten Patienten (Lokal- oder Allgemeinanästhesie) durchgeführt werden [33].

Während durch die alleinige Blaufärbung die Erfolgsrate den SLN zu detektieren bei maximal 82–87 % liegt, so kann durch die szintigraphische Markierung und die intraoperative Anwendung der Gammasonde eine Steigerung der Detektionsrate auf 98–99 % erreicht werden [108, 109]. Es wurde jedoch gezeigt, dass auch die alleinige Anwendung der radioaktiven  $^{99m}\text{Tc}$  Tracersubstanz und der Gammasonde ähnlich hohe Detektionsraten des SLN aufweist und somit auf die Anwendung eines blauen Farbstoffes verzichtet werden kann [110–113].

Dennoch erleichtert die visuelle Darstellung der afferenten Lymphgefäße durch die Blaufärbung das intraoperative Auffinden des SLN. Insbesondere wenn sich das primäre maligne Melanom in unmittelbarer Nähe zu dem regionären Lymphabflussgebiet befindet und die dadurch erzeugte radioaktive Hintergrundaktivität/Streustrahlung das Auffinden des SLN mit der Gammasonde erschwert, kann eine Markierung durch den blauen Farbstoff sehr hilfreich sein. Zudem ermöglicht die Blaufärbung gegebenenfalls exakter zwischen echten SLN und nachgeschalteten Lymphknoten zu unterscheiden und dadurch die Zahl der zu diagnostischen Zwecken exziierten Lymphknoten zu verringern [109, 114].

Des Weiteren erfolgt mit Hilfe der blauen Farbstoffe die Echtzeit-Darstellung des lymphatischen Abflusses. Dadurch kann die OP-Zeit insbesondere bei weniger erfahrenen Chirurgen verringert, und die Gewebeerstörung durch eine explorative Dissektion reduziert werden [115].

56 Teilnehmer der Studie wenden blaue Farbstoffe bei der Durchführung der SLNB an, davon 36 der Befragten immer und 21 der Befragten im Bedarfsfall, beispielsweise wenn das szintigraphische Technecium-Signal nicht oder nur schwach detektierbar ist oder sich die Lokalisation des primären Melanoms mit dem OP-Gebiet des SLN überschneidet.

Unerwünschte Reaktionen auf blaue Farbstoffe im Rahmen des SLN-Mappings dürfen nicht außer Acht gelassen werden. Die Nebenwirkungen können in zwei Kategorien unterteilt werden: Allergische und nicht allergische Reaktionen. Allergische Reaktionen umfassen Urtikaria (blaue Quaddeln), Exanthem, Erythem und Anaphylaxie. Nichtallergische Reaktionen sind beispielsweise Störungen der Pulsoxymetrie, blaue Verfärbung der Haut oder Körperflüssigkeiten und Hautnekrosen [116].

Allergische Reaktionen auf die Farbstoffe Isosulfanblau und Patentblau V sind selten. Die Inzidenz variiert zwischen 0,06 % und 2,7 %, mit einem Mittelwert von 0,71 % [117]. Insbesondere schwere anaphylaktische Reaktionen liegen deutlich unter 1 % [115].

Für den Farbstoff Methylenblau werden bei gleicher Effektivität der SLN-Identifikation und geringeren Materialkosten weniger schwere allergische Reaktionen beobachtet [118]. Jedoch wurden unter der Anwendung von Methylenblau Hautreaktionen wie

oberflächliche Ulzerationen bis hin zu Hautnekrosen beschrieben [119]. Diese Nebenwirkungen werden vermutlich durch die Oxidation von Methylenblau zu Substanzen wie Formaldehyd verursacht, die stark entzündliche Reaktionen hervorrufen. Ebenso kann durch die Injektion von Methylenblau ein lokalisierter Vasospasmus ausgelöst werden, durch den Hautnekrosen verursacht werden [115].

Aufgrund der klinischen Anamnese, eines positiven Hauttests (Prick-Testung) und des Vorhandenseins von spezifischen IgE-Antikörpern, werden Allergien auf blaue Farbstoffe als Typ I-Sensibilisierungen eingestuft. Der blaue Farbstoff wirkt als Hapten und führt durch Bindung an ein bisher nicht-identifiziertes Trägerprotein zur allergischen Reaktion [120]. Da diese meist bei Erstexposition des Farbstoffs im Rahmen einer medizinischen Anwendung auftritt, wird vermutet, dass die Sensibilisierung durch die Exposition gegenüber blauen Farbstoffen in Lebensmitteln, Textilien und Kosmetika erfolgt [121]. Isosulfanblau und Patentblau V zeigen durch ihre strukturelle Ähnlichkeit eine hohe Kreuzreaktivität. Methylenblau weist keine strukturelle Verwandtschaft mit den beiden erstgenannten Farbstoffen auf. Dennoch werden auch hier Kreuzreaktionen beschrieben [122]. Es gibt derzeit keine Hinweise darauf, dass Patienten mit Atopieneigung oder bekannten Allergien auf andere Medikamente ein erhöhtes Risiko für eine anaphylaktische Reaktion bei Anwendung blauer Farbstoffe haben. Dennoch verwenden einige Zentren bei Patienten mit allergischen Reaktionen in der Vorgeschichte keine blauen Farbstoffe.

Die in der Literatur beschriebenen Reaktionen decken sich mit den in der vorliegenden Umfrage geschilderten Beobachtungen. Die Häufigkeit der allergischen Reaktionen wird tendenziell von den befragten Operateuren unter 1 % gesehen, meist waren nur einzelne Fälle beobachtet worden. Aufgrund des seltenen Auftretens allergischer Reaktionen konnten nur 18 % der Befragten im Verlauf ihrer bisherigen klinischen Tätigkeit eine allergische Reaktion auf einen blauen Farbstoff bei Durchführung der SLNB beobachten. Die aufgetretenen Reaktionen äußerten sich als Soforttyp-Reaktion meist mit einer (generalisierten) Urtikaria. Unter allen Befragten wurde nur ein Fall eines „allergischen Schocks“ angegeben.

Auch wenn schwere allergische Reaktionen auf blaue Farbstoffe selten auftreten, so sollte sich das OP-Team dennoch des potentiellen Risikos bewusst sein, um eine anaphylaktische Reaktion zügig managen zu können. Des Weiteren sollte eine präoperative Aufklärung des Patienten über das Risiko einer allergischen Reaktion im Rahmen der SLN-Operation erfolgen.

Eine weitere Nebenwirkung von blauen Farbstoffen ist eine postoperative, möglicherweise länger bestehende Blaufärbung der Haut an der Injektionsstelle. Insbesondere im Gesicht

bzw. im Kopf-Hals-Bereich kann eine sichtbare Hautverfärbung für den Patienten sehr belastend sein. Es ist jedoch wenig darüber bekannt wie lange die blauen Hauttätowierungen bestehen bleiben. Zwei kleinere Beobachtungsstudien untersuchten diesen Sachverhalt an Brustkrebspatientinnen. Auch bei der SLNB im Rahmen des Mammakarzinoms erfolgt in der Regel präoperativ die intradermale Injektion eines blauen Farbstoffs. Während nach drei Monaten bei 70 % der Patientinnen blaue Hauttätowierungen an der Injektionsstelle sichtbar waren, konnten diese nach 12 Monaten nur noch bei 37 % bzw. 41 % der Patientinnen beobachtet werden. Nach > 36 Monaten wurde lediglich bei 9 % weiterhin eine blaue Tätowierung durch den Farbstoff festgestellt [123, 124]. Studien zu anhaltenden Hauttätowierungen im Rahmen der SLNB bei Melanompatienten liegen derzeit nicht vor. Einzelne Fallberichte beschreiben jedoch auch hier das längere Bestehenbleiben der Blaufärbung der Haut an der Injektionsstelle [125]. In unserer Umfragestudie beobachteten 34 Teilnehmer das Auftreten einer anhaltenden Tätowierung durch die Injektion des blauen Farbstoffs im Rahmen der SLNB. Die Häufigkeitsangaben reichen von Einzelfällen bis hin zu 20 %. In der Regel wurden die Tätowierungen als temporär, über wenige Wochen bis hin zu mehr als 12 Monate anhaltend beschrieben. Die Anwendung der Blaufärbung im Kopf-Hals-Bereich schließen acht Befragte, möglicherweise aus Sorge vor unerwünschten kosmetischen Ergebnissen durch eine anhaltende Tätowierung, generell aus.

Im Gegensatz zur brusterhaltenden Chirurgie des Mammakarzinoms erfolgt bei Melanompatienten meist gleichzeitig mit der SLNB die Nachexzision um den Tumor bzw. die Narbe der Exzisionsbiopsie mit 1 oder 2 cm Sicherheitsabstand. Dadurch wird häufig das komplette blau angefärbte Hautareal exzidiert und somit das Risiko einer langanhaltenden Hauttätowierung deutlich reduziert. In dieser Umfragestudie gaben drei der Befragten an, aus diesem Grund blaue Farbstoffe nur anzuwenden, wenn gleichzeitig auch eine Nachexzision mit Sicherheitsabstand erfolgt.

Um die flächige Verteilung des injizierten Farbstoffs in der Dermis zu verhindern, wird von Bisarya und Kollegen vorgeschlagen vor Injektion eine transparente Folie (Tegaderm®) über die Injektionsstelle und umgebende Haut zu kleben. Durch diese Barriere soll die oberflächliche Ausbreitung des Farbstoffs reduziert werden um insbesondere im Bereich des Gesichtes bessere kosmetische Ergebnisse zu erzielen [126].

Eine Alternative, um die beschriebenen Nebenwirkungen der blauen Farbstoffe zu vermeiden, ist eine visuelle Echtzeitdarstellung des Lymphabflusses und der SLNs durch die Kombination des radioaktiven Tracers mit dem fluoreszierenden Farbstoff Indocyaningrün (ICG). Nach präoperativer Injektion reichert sich ICG innerhalb weniger Minuten in den SLNs an. Die hochauflösende, intraoperative Darstellung des mit dem bloßen Auge nicht sichtbaren ICGs erfolgt mit Hilfe einer Nahinfrarotkamera [127].

Obwohl die Detektionsraten des SLN durch ICG zwischen 90 und 100 % liegen, wird die alleinige Anwendung des fluoreszierenden Farbstoffs durch die geringe optische Eindringtiefe und die dadurch häufig nicht mögliche transkutane Darstellung des SLN limitiert [128]. Einen zusätzlichen Nutzen liefert der fluoreszierende Tracer vor allem, wenn der Primärtumor sehr nah am entsprechenden Lymphabflussgebiet lokalisiert ist und, wie im Kopf-Hals-Bereich, eine komplexe Anatomie vorliegt [129].

Eine Kombination radioaktiver Tracer mit blauen Farbstoffen ist weiterhin zu empfehlen, da durch die visuelle Darstellung das Auffinden des SLN erleichtert wird. Die OP-Dauer und der durch die Präparation verursachte Gewebeschaden können somit reduziert werden. Eine Blaufärbung des SLN ist vor allem bei Überlagerung des szintigraphischen Signals durch Nähe der Primärtumorregion zum Lymphabflussgebiet, und bei komplexeren Lymphabflusswegen, wie im Kopf-Hals-Bereich, hilfreich. Patienten müssen über das potentielle Risiko der Anwendung von blauen Farbstoffen, insbesondere allergische Reaktionen und anhaltende Hauttätowierungen, aufgeklärt werden.

#### **4.7 Definition der Sentinel-Lymphknoten bei der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation**

Die SLNB hat sich als Standardmethode für die Beurteilung des Tumorstatus der regionalen Lymphknoten bei Patienten mit malignem Melanom etabliert. Sie liefert wichtige prognostische Informationen bei gleichzeitig relativ niedriger Morbidität. Die Tatsache, dass der SLN in der überwiegenden Mehrheit der Fälle den genauen Status des gesamten regionären Lymphabflussgebietes widerspiegelt, wurde mehrfach validiert [27, 130]. Die Kenntnis des SLN-Status identifiziert somit unter anderem diejenigen Patienten, die von einer vollständigen Lymphadenektomie profitieren können.

Die von Morton und Kollegen eingeführte SLNB-Technik basiert auf dem Konzept, dass maligne Zellen aus dem primären malignen Melanom durch ein afferentes Lymphgefäß in einen ersten Lymphknoten drainieren, in dem sie zunächst abgefangen werden. Dieser Lymphknoten wird als „Wächter-Lymphknoten“ bezeichnet und stellt die erste „Verteidigungslinie“ der Tumorabwehr dar. Die Injektion eines radioaktiven Tracers oder eines blauen Farbstoffs im Bereich des Primärtumors stellt den Weg dar, den die Tumorzellen in den Lymphgefäßen folgen können. Lymphszintigramme markieren jedoch oft mehrere Lymphknoten. Somit kann in einigen Fällen nicht eindeutig zwischen einem SLN und einem nachgeschalteten Lymphknoten unterschieden werden.

Im Verlauf wurden weitere Definitionen des Sentinel-Lymphknotens eingeführt, wie zum Beispiel "der Lymphknoten, der am nächsten zum primären malignen Melanom liegt", „der

erste Lymphknoten, der sich im Lymphszintigramm dargestellt“, „der heißeste Lymphknoten“, „jeder radioaktive Lymphknoten“ oder „jeder blaue Lymphknoten“ [131].

Die anatomische Definition, den Lymphknoten als SLN zu bezeichnen, der am nächsten zum Primärtumor liegt, berücksichtigt nicht die Physiologie des Lymphabflusses. Beispielsweise drainieren an Unterarmen und Händen oder Unterschenkeln und Füßen lokalisierte Tumore häufig nicht in die Ellenbeuge oder Kniekehle, sondern meist in Axilla oder Leiste.

Die dynamische Lymphszintigraphie unmittelbar nach der Injektion des Tracers visualisiert das Muster des Lymphabflusses. Die Radioaktivität zeigt sich zunächst in den Lymphgefäßen, wohingegen die späteren Bilder die Lymphknoten zeigen, in denen sich der Tracer angereichert hat. Der Großteil der Radioaktivität bleibt an der Injektionsstelle zurück. Von einigen Nuklearmedizinern wird der SLN als erster Lymphknoten, der im dynamischen Lymphszintigramm sichtbar wird, definiert. Auch wenn dieser erste abgebildete Lymphknoten ein SLN ist, berücksichtigt diese Definition nicht, dass mehr als nur ein einzelner SLN vorhanden sein kann. So können zwei Lymphgefäße ihren Ursprung in der Region des Primärtumors haben und in zwei unterschiedliche Lymphknoten drainieren. Einer der beiden Lymphknoten stellt sich jedoch im Szintigramm möglicherweise früher dar als der andere Lymphknoten. Dennoch sind beide Lymphknoten als SLN anzusehen, da Tumorzellen auf einem direkten Weg durch das Lymphgefäß in die Lymphknoten drainieren können. Alle Lymphknoten, die eine direkte Drainage aus dem Tumor erhalten, sollten deshalb entfernt und pathologisch aufgearbeitet werden. Wird nur derjenige Lymphknoten als SLN definiert, der sich im Szintigramm als erster darstellt, werden möglicherweise zu wenige Lymphknoten entfernt und somit Metastasen übersehen [132].

Die Definition nur den "heißesten", mit der Gammasonde identifizierten Lymphknoten als den SLN zu betrachten führt zu ähnlichen Nachteilen. So zeigten McMasters und Kollegen, dass bei 13,1 % der Patienten der positive SLN nicht erfasst worden wäre, wenn nur der radioaktivste SLN im Lymphabflussgebiet entfernt worden wäre [34]. Die Menge des Tracers, die sich in einem Lymphknoten anreichert, hängt nicht nur von seiner Position im Lymphabflussweg ab. Einer der Gründe für eine geringe Traceranreicherung im SLN ist möglicherweise eine Behinderung des Lymphabflusses durch metastasierte Tumorzellen in den Lymphgefäßen und Lymphknoten [132, 133]. Dies kann auch der Grund für eine ausbleibende Blaufärbung des Lymphknotens sein. In einer Studie von Pfützner und Kollegen zeigten bei einer sowohl mittels Radionuklid- als auch mittels Farbstoffmarkierung durchgeführten SLNB nur 91 % der histologisch positiven SLNs zusätzlich zur szintigraphischen Markierung auch eine Farbstoffmarkierung [134]. Somit



ist die Definition, dass nur ein blauer Lymphknoten als SLN zu betrachten ist, ebenfalls zu eng gefasst.

Die aktuelle AWMF-S3-Leitlinie sieht jeden Lymphknoten, der szintigraphisch markiert ist, als Wächterlymphknoten und empfiehlt diesen zu entfernen [25]. Dies berücksichtigt jedoch nicht die Tatsache, dass sich der radioaktive Tracer mit der Zeit auch in nachgeschalteten Lymphknoten anreichern kann. Somit scheint diese Definition etwas zu weit gefasst und es werden möglicherweise zu viele und vor allem nachgeschaltete Lymphknoten entfernt.

Das theoretische Konzept, den SLN als ersten Lymphknoten, der eine direkte Lymphdrainage aus dem Primärtumor erhält, zu definieren, kann in der klinischen Praxis nicht immer eindeutig dargestellt werden.

Diese Tatsache spiegeln auch die divergierenden Antworten der Umfrageteilnehmer auf die Frage nach den im Rahmen der SLNB zu entfernenden, szintigraphisch markierten Lymphknoten wider. 26 der Befragten würden nur den ersten szintigraphisch markierten Lymphknoten entfernen, wenn alle anderen Lymphknoten eindeutig nachgeschaltet sind. 23 der Befragten entfernen alle Lymphknoten, die 10 % der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten Lymphknotens zeigen. 8, 5, bzw. 10 Studienteilnehmer würden noch alle Lymphknoten, die 20 %, 30 % bzw. 40 % der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten Lymphknotens zeigen, entfernen. 26 der Befragten stimmten dafür entsprechend der AWMF-Leitlinie alle szintigraphisch markierten Lymphknoten zu entfernen. Trotz der Bitte um eine Einfachauswahl bei der Beantwortung der Fragen wurden hier von acht der Befragten Mehrfachantworten gegeben. Daraufhin wurde im Nachhinein entschieden bei dieser Frage auch die Mehrfachantworten zuzulassen und in die Auswertung miteinzubeziehen, wodurch jedoch ein gewisser Bias der Ergebnisse zu berücksichtigen bleibt.

In der klinischen Praxis bedarf es einer engen Zusammenarbeit zwischen Nuklearmediziner und Dermatochirurg sowie der Kombination der verfügbaren Techniken zum Auffindung des SLN: Die szintigraphischen Bilder zeigen die zu operierende Lymphabflussregion an, mit der Gammasonde werden die radioaktiven markierten Lymphknoten genau lokalisiert, die sorgfältige Präparation blau gefärbter Lymphbahnen stellt den Abflussweg dar und ermöglicht den oder die SLNs zu identifizieren.

Da in circa 10–20 % der Fälle eine Blaufärbung des SLN ausbleibt, hat sich die „10 % Regel“ etabliert. Demnach sind alle Lymphknoten als SLNs zu entfernen, die 10 % oder mehr der *ex vivo*-Aktivität des am stärksten markierten SLN aufweisen [34]. Werden die Schwellenwerte höher als 10 % gesetzt, steigt die Rate an falsch negativen Befunden an [111, 130, 135].

Zusammenfassend kann empfohlen werden nur den ersten szintigraphisch markierten Lymphknoten als SLN zu definieren und zu entfernen, wenn sich alle anderen ebenfalls markierten Lymphknoten als eindeutig nachgeschaltet darstellen. Andernfalls sollte jeder blau-gefärbte Lymphknoten und jeder Lymphknoten, dessen Aktivität  $\geq 10\%$  der *ex vivo*-Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten Lymphknotens aufweist, als SLN entfernt werden.

#### **4.8 Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie - Lentigo maligna (Melanom)**

Vor allem im Bereich des Gesichtes stellt die operative Therapie des malignen Melanoms für den Dermatochirurgen eine Herausforderung dar. Hier liegt ein großer Schwerpunkt auf dem Erhalt von Funktion, aber auch auf dem kosmetischen Ergebnis. Zudem sind sowohl die klinischen als auch die mikroskopischen Ränder des malignen Melanoms auf sonnengeschädigter Haut oftmals schwer abzugrenzen, insbesondere wenn das invasive Lentigo maligna Melanom (LMM) von einer flächigen Lentigo maligna (LM)-Läsion umgeben ist. Die Lentigo maligna ist ein Subtyp des Melanoma in situ, charakterisiert durch eine langsam wachsende pigmentierte Makula im Bereich chronisch sonnenexponierter Hautareale, vor allem im Kopf-Hals-Bereich älterer Patienten. Die LM ist durch ein sehr langsames vertikales Wachstum mit dem Risiko in ein invasives LMM überzugehen charakterisiert [136]. Das Risiko der Progression einer LM zu einem invasiven Lentigo maligna Melanom ist nicht genau bekannt und wird von 5 % bis sogar 50 % geschätzt. Es wird angenommen, dass das Risiko der Entstehung eines invasiven malignen Melanoms mit zunehmendem Durchmesser der LM-Läsion steigt [137].

Der Goldstandard in der Behandlung der LM ist die chirurgische Therapie. Die neueste Version der AWMF-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms sieht eine komplette Exzision der LM mit histologisch nachgewiesenen, tumorfreien Exzisionsrändern vor. Zum Zeitpunkt der Umfragestudie galt entsprechend der vorherigen Versionen der Leitlinie die Exzision eines Melanoma in situ mit einem Sicherheitsabstand von 0,5 cm als Standardtherapie. Eine Vielzahl an Studien weisen jedoch nach, dass selbst ein Sicherheitsabstand von 0,5 cm bei der Exzision einer LM oft nicht ausreichend ist, um insbesondere bei größeren LM-Läsionen histologisch tumorfreie Resektionsränder zu erreichen [137–141]. Insbesondere auf sonnengeschädigter Haut ist die subklinische Tumorausdehnung häufig größer als die klinisch wahrgenommenen Tumorränder [142]. Studien zeigen Rezidivraten von 8 bis 20 % nach der chirurgischen Exzision einer LM mit 0,5 cm Sicherheitsabstand und direktem Defektverschluss [143]. Durch die konventionelle histopathologische Aufarbeitung des in Paraffin gebetteten Gewebes mittels Brotlaibtechnik wird die subklinische Ausdehnung des Tumors oftmals nicht entdeckt

[144]. Eine umfassendere histologische Aufarbeitung mit möglichst lückenloser Erfassung der Resektionsränder ist somit notwendig. Die mikrographisch kontrollierte Chirurgie (Mohs surgery), die für Basalzellkarzinome im Kopf-Hals-Bereich bereits fest etabliert ist, stellt die Möglichkeit einer gewebesparenden Resektion mit gleichzeitiger lückenloser histologischer Untersuchung der Schnittländer dar. Da die histopathologische Diagnostik von Melanozyten an Gefrierschnitten jedoch schwierig sein kann [145], wird zum einen die Kombination der Mohs surgery mit spezifischen Immunfärbungen zur besseren Identifizierung von atypischen Melanozyten herangezogen, zum anderen werden Methoden angewandt, die eine zeitnahe, lückenlose histologische Aufarbeitung der Resektionsränder an Paraffinschnitten gewährleisten [136, 143].

Eine Vielzahl von Methoden mit mehrzeitigem operativem Vorgehen und lückenloser Schnittlandkontrolle an Paraffinschnitten sind mit Rezidivraten von nur mehr 0 bis 7 % verbunden (Follow-up 4,7 bis 96 Monate) [139, 140]. Voraussetzung für diese Verfahren ist dabei eine enge Zusammenarbeit und gute Kommunikation zwischen Dermatochirurgen und Dermatopathologen.

Mehrzeitige operative Verfahren mit lückenloser histologischer Schnittlandkontrolle werden nicht nur für die LM, sondern ebenso für die Exzision von Lentigo maligna Melanomen sowie malignen Melanomen an ungünstigen Lokalisationen wie Gesicht, Akren und Genitalbereich angewandt. Zum einen, um aufgrund der schlechten Abgrenzbarkeit der Läsionen zum umliegenden Gewebe die vollständige Exzision zu gewährleisten, zum anderen um durch kleinere Sicherheitsabstände gewebeschonend und funktionserhaltend vorzugehen. Insbesondere bei einer Reduktion des empfohlenen Sicherheitsabstandes muss eine lückenlose Evaluation der Resektionsränder erfolgen [142].

Im Bereich des Gesichtes muss somit der Wunsch auf ein bestmögliches kosmetisches Ergebnis durch kleine Resektionsränder und Schonung gesunden Gewebes mit der Erkenntnis abgewogen werden, dass die zu exzidierende Läsion subklinisch deutlich größer sein kann und dadurch möglicherweise größere chirurgische Resektionsränder erforderlich sind, um die Tumorzellen vollständig zu entfernen [146].

Die aktuelle AWMF-Leitlinie [25] ebenso wie europäische Leitlinien [39] empfehlen zur Gewährleistung der vollständigen Exzision einer LM die Durchführung der Exzision mittels mikrographisch kontrollierter Chirurgie. Bei malignen Melanomen an speziellen anatomischen Lokalisationen, wie Grenzflächen im Gesicht, Ohren, Fingern und Zehen, können leitlinienkonform reduzierte Sicherheitsabstände mit anschließender mikroskopisch kontrollierter lückenloser Schnittlandkontrolle ohne erhöhtes Risiko auf Lokalrezidive angewandt werden. Die Entscheidung über reduzierte Sicherheitsabstände sollte jedoch immer mit dem informierten Patienten zusammen getroffen werden [25].

Auch in der Leitlinie zur mikroskopisch kontrollierten Chirurgie sind unter Indikationen die Lentigo maligna, das Lentigo maligna Melanom und akral lentiginöse Melanome aufgeführt [147].

Diese Empfehlungen spiegeln sich in den Ergebnissen der Umfrage wieder: Die Exzision einer Lentigo maligna bzw. eines Lentigo maligna Melanoms an „ungünstigen“ Lokalisationen (Gesicht, Akren, Genitalbereich) führen 80 % bzw. 87 % der Befragten mit an die anatomischen Gegebenheiten adaptierten Sicherheitsabständen (ggf. auch < 0,5 cm bzw. 1 oder 2 cm) gefolgt von einer histologischen Aufarbeitung mittels lückenloser schnittrandkontrollierter Histologie durch. 10 % bzw. 7 % der Befragten exzidieren die Lentigo maligna bzw. das Lentigo-maligna-Melanom grundsätzlich an allen Lokalisationen mit kleinerem Sicherheitsabstand (< 0,5 cm bzw. 1 oder 2 cm) mit anschließender histologischer Aufarbeitung mittels lückenloser schnittrandkontrollierter Histologie.

Ob die Anwendung mehrzeitiger operativer Verfahren auch bei klar abgrenzbaren Läsionen an unproblematischen Lokalisationen indiziert ist, sollte gegen mögliche Nachteile, wie das Risiko einer Wundinfektion bei verzögertem Defektverschluss, mehrfache schmerzhaftes Durchföhrung der Lokalanästhesie und einen größerer zeitlicher Aufwand durch wiederholte Arztbesuche oder einen längeren Klinikaufenthalt abgewogen werden.

Neben der chirurgischen Therapie stellen Radiotherapie, Kryotherapie, Lasertherapie oder eine topische Therapie mit Imiquimod Behandlungsmöglichkeiten der Lentigo maligna dar.

Die Strahlentherapie zeigt in kleineren Studien mit begrenztem Follow-up akzeptable Heilungsraten von 86–95 % für die LM [143]. Als primäre Behandlung der LM sollte die Strahlentherapie nur bei nicht resezierbaren Läsionen zur Anwendung kommen. Die mit einer Bestrahlung verbundenen Nebenwirkungen, wie Strahlennekrosen, Strahlendermatitis und die Entstehung sekundärer Plattenepithelkarzinome dürfen nicht außer Acht gelassen werden [136].

Der Immunmodulator Imiquimod ist derzeit für die Behandlung oberflächlicher Basalzellkarzinome, aktinischer Keratosen und externer Genitalwarzen zugelassen. Zahlreiche Studien weisen Ansprechraten von über 90 % für die Behandlung der Lentigo maligna nach, wobei keine einheitlichen Therapieschemata existieren. Imiquimod aktiviert die Immunantwort durch Bindung an Toll-like-Rezeptoren 7 und 8 auf Neutrophilen, Makrophagen und dendritischen Zellen. Dies führt zur Synthese und Freisetzung von Zytokinen, einschließlich Interferon-alpha, Interleukin-6, Interleukin-12 und Tumornekrosefaktor-alpha, die eine signifikante Antitumorantwort auslösen [143]. In Kombination mit einer fraktionierten ablativen Lasertherapie kann die Wirkung des Imiquimod im Sinne einer „laser assisted drug delivery“ noch verstärkt werden [148].

Der größte Nachteil nicht-chirurgischer Therapieansätze ist die fehlende histologische Schnitttrandkontrolle (sowohl der peripheren als auch der tiefen Tumorausdehnung, insbesondere entlang der Adnexe) und die damit verbundene Unsicherheit invasive Herde im Sinne eines Lentigo maligna Melanoms zu übersehen. Ein signifikanter Prozentsatz von 16–50 % der probebiopsisch diagnostizierten Melanoma in situ-Läsionen erweist sich im Verlauf nach vollständiger Exzision als invasives malignes Melanom. Somit ist die vollständige chirurgische Exzision der Lentigo maligna weiterhin als Goldstandard einer reinen Lokaltherapie gleich welcher Art vorzuziehen [136].

#### **4.9 Abmessung des Sicherheitsabstandes der Nachexzision**

Die chirurgische Entfernung des malignen Melanoms mit histologisch tumorfreien Resektionsrändern wird als primärer und, insbesondere bei dünnen malignen Melanomen, auch als potentiell kurativer Therapieansatz nicht hinterfragt. Das Ausmaß der erforderlichen chirurgischen Resektion und die damit verbundenen Auswirkungen auf das krankheitsfreie Überleben des Patienten werden jedoch seit vielen Jahren diskutiert und in zahlreichen prospektiven klinischen Studien untersucht. Dies führte innerhalb der letzten 40 Jahre zu einer drastischen Veränderung der chirurgischen Behandlungsstrategien des primär kutanen malignen Melanoms. Mitte des 20. Jahrhunderts stellten ausgedehnte und tiefe chirurgische Exzisionen mit einem Sicherheitsabstand von bis zu 5 cm, teils unter Mitnahme der Muskelfaszie und in Verbindung mit einer elektiven Lymphknotendissektion die Standardbehandlung des malignen Melanoms dar [149]. Die radikale Exzision des malignen Melanoms mit einem Sicherheitsabstand soll das Auftreten lokoregionärer Rezidive verhindern, indem das den Tumor umgebende, lymphatische Gewebe mit möglicherweise darin enthaltenen Melanomzellen entfernt wird. Ebenso sollen dadurch benachbarte epidermale Melanozyten mit dem Potential zur malignen Transformation und mögliche Mikrometastasen entfernt werden [67, 150].

1980 wurde erstmals von der WHO-Melanomgruppe eine randomisierte Studie zur Beurteilung des optimalen Sicherheitsabstandes beim malignen Melanom initiiert. Es wurde die Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 3 cm bei malignen Melanomen mit einer Tumordicke bis 2 mm verglichen mit der Exzision mit einem Sicherheitsabstand von nur 1 cm. Bei der Beurteilung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (mediane Nachbeobachtungszeit 55 und 90 Monate) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt. Vier der Patienten mit einem malignen Melanom der Tumordicke > 1 mm, die eine Nachexzision mit nur 1 cm Sicherheitsabstand erhielten, zeigten ein Lokalrezidiv, während in der Gruppe mit größerem Sicherheitsabstand keine Lokalrezidive auftraten [151, 152].

Zahlreiche weitere prospektive randomisierte Studien bestätigten, dass ein radikal-chirurgisches Vorgehen bei der Primärtumorexzision des malignen Melanoms einer konservativeren Therapie mit Sicherheitsabständen bis maximal 2 cm nicht überlegen ist und die Ergebnisse hinsichtlich des rezidivfreien und Gesamtüberlebens vergleichbar sind [153–159].

Blach und Kollegen zeigten zudem, dass sich die Notwendigkeit einer Hauttransplantation von 46 % in der Patientengruppe mit einem Sicherheitsabstand von 4 cm auf 11 % in der Patientengruppe mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm reduzierte. Demzufolge verkürzte sich auch der Krankenhausaufenthalt von durchschnittlich 7,0 auf 5,2 Tage [153].

In der Regel wurden in den Studien maligne Melanome im Kopf-Hals-Bereich sowie an den Akren ausgeschlossen, da an diesen Lokalisationen größere Sicherheitsabstände nicht problemlos durchzuführen sind.

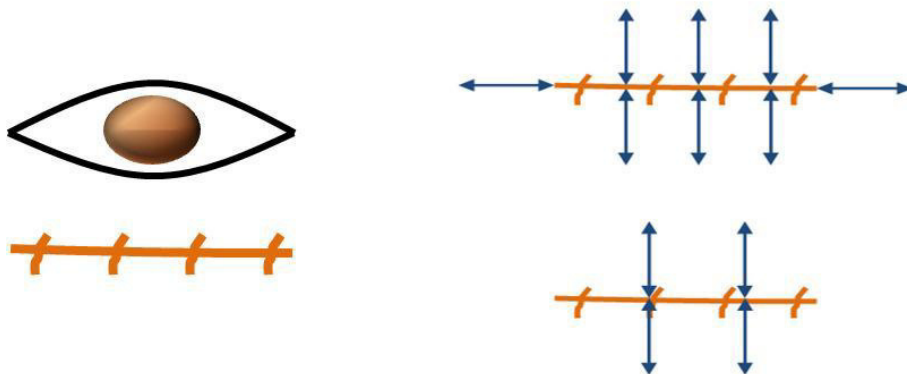
Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt weiterhin keine definitive Aussage zu optimalen Sicherheitsabständen getroffen werden kann, so wird unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage die Exzision des kutanen malignen Melanoms mit einem Abstand von 1 cm für maligne Melanome mit einer Tumordicke  $< 2$  mm und mit einem Abstand von 2 cm für Tumoren mit einer Tumordicke  $\geq 2$  mm als ausreichend erachtet [25]. Ein zusätzlicher Vorteil einer ausgedehnteren Exzision mit Sicherheitsabständen  $> 2$  cm konnte bisher nicht nachgewiesen werden. In die Tiefe sollte die Resektion bis zur Muskelfaszie erfolgen. Eine Resektion der Faszie wird nicht empfohlen [160, 161].

Die Abmessung der Sicherheitsabstände der radikalen Resektion wird ausgehend vom Tumorrand des malignen Melanoms empfohlen [25].

Wie jedoch die exakte Abmessung des Sicherheitsabstandes bei bereits stattgefundener Exzisionsbiopsie an der nun vorliegenden Narbe durchzuführen ist, wird in keiner der Studien, die sich mit den Ausmaßen der Sicherheitsabstände der Nachexzision beschäftigen, näher thematisiert. Lediglich in zwei Arbeiten wird hierzu eine Aussage getroffen: Balch und Kollegen geben an, dass histopathologisch gesicherte, kutane maligne Melanome mit einem Abstand von 2 oder 4 cm normal erscheinender Haut um die Melanom-Biopsiestelle exzidiert werden [153]. Doepker und Kollegen beschreiben, dass die Nachexzision mit einem Radius von 1 oder 2 cm gemessen vom klinisch sichtbaren Rand der Läsion oder der Biopsienarbe erfolgt [157].

Ausgehend von einer spindelförmigen Exzision der primären Melanom-suspekten Hautveränderung mit einem Winkel von 30 Grad, befindet sich der Tumor im mittleren Drittel des Exzidats (siehe Abbildung 23). Demzufolge scheint eine Abmessung des Sicherheitsabstandes vom mittleren Drittel der Narbe ausgehend sinnvoll. Dennoch würden nur die Hälfte der Befragten (49 %) die Abmessung vom Zentrum der Narbe aus

vornehmen. 50 % der Befragten messen den Sicherheitsabstand ausgehend von den Enden der durch die Exzisionsbiopsie entstandenen Narbe (siehe Abbildung 23).



**Abbildung 23: Abmessung der Nachexzision bei bereits mittels Exzisionsbiopsie entfernten malignen Melanoms**

Durch eine Abmessung des Sicherheitsabstandes von den Narbenenden ausgehend entsteht ein deutlich größerer Defekt. Ist ein primärer Wundverschluss mittels Dehnungsplastik dann eventuell aufgrund der Größe und Lokalisation des Defektes nicht mehr möglich, führt dies zur Notwendigkeit einer Hauttransplantation oder einer komplizierteren Lappenrekonstruktion mit möglicherweise längerem Krankenhausaufenthalt, vermehrten postoperativen Komplikationen und eventuell weniger befriedigendem kosmetischem Ergebnis.

Andererseits besteht bei einer unzureichenden chirurgischen Therapie ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv im Bereich der Narbe oder des Transplantats sowie auch für das Auftreten von Satelliten- oder Intransit-Metastasen im Rahmen einer lymphogenen Metastasierung [159, 162].

Moehrle und Kollegen zeigten, dass die Exzision des malignen Melanoms mit geringeren Sicherheitsabständen als von den Leitlinien empfohlen mit einer Häufigkeit von 4,4 % zu Lokalrezidiven führte verglichen mit 0,6 % Lokalrezidiven bei genauem Einhalten der empfohlenen Sicherheitsabstände [162]. In zahlreichen Studien zur Ermittlung der optimalen Größe der Sicherheitsabstände zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Exzision und dem Auftreten von Lokalrezidiven [151–153, 158]. Lag der klinische Sicherheitsabstand jedoch auch bei dünnen T1-Melanomen unter dem empfohlenen Wert von 1 cm wurden vermehrt Lokalrezidive nachgewiesen [159, 163].

Histopathologisch bestätigte tumorfreie Resektionsränder sind entscheidend für die Verhinderung von Lokalrezidiven und damit einer Verschlechterung der Prognose der Melanompatienten [164].

Dies sollte unter Berücksichtigung der leitliniengerechten Sicherheitsabstände als primärer Ansatz für die Radikalität und das Ausmaß der lokalen chirurgischen Maßnahmen gesehen werden. Eine Vielzahl an veröffentlichten Daten zeigt, dass nicht das Ausmaß des Sicherheitsabstandes das Outcome der Patienten bestimmt, sondern vielmehr die Tumorbiologie das Gesamtüberleben beeinflusst. Die Empfehlungen für optimale Sicherheitsabstände zur Exzision des malignen Melanoms bzw. die optimale Abmessung dieser sollte sich darauf fokussieren eine optimale lokale Tumorkontrolle zu erzielen, bei gleichzeitiger Berücksichtigung der anatomischen Gegebenheiten, sowie der funktionellen und kosmetischen Ergebnisse.



## 5 Zusammenfassung/Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand von zehn ausgewählten Fragen das praktische Vorgehen bei der operativen Therapie des malignen Melanoms in deutschen Hautkliniken und Hautarztpraxen untersucht. In Zusammenschau der Antworten der dermatochirurgisch tätigen Kollegen, der aktuellen Leitlinien sowie der Literatur können folgende Vorschläge zum praktischen Vorgehen bei der operativen Versorgung von Patienten mit malignem Melanom gegeben werden.

Bei R1- und R2-Situationen eines biopsierten bzw. exzidierten primären malignen Melanoms kann ein pragmatisches Vorgehen mit einzeitigen operativen Eingriffen gewählt werden. Hierdurch können in der Mehrheit der Fälle zusätzliche Zwischenschritte und mehrfache Operationen für den Patienten vermieden und auch Therapiekosten reduziert werden.

Ein zweizeitiges Vorgehen ist unter Umständen bei großen, lediglich durch eine Teilbiopsie diagnostizierten malignen Melanomen, vorzuziehen. Dies gilt vor allem, wenn ein Upstaging die SLNB-Planung oder die Größe der Nachexzision beeinflussen würde.

Die präoperative Diagnostik mittels Auflichtmikroskopie, hochfrequenter Sonographie, sowie konfokaler Lasermikroskopie ermöglicht die Ermittlung der Tumordicke und Bestimmung der Dignität einer Melanom-suspekten Hautveränderung *in vivo*. Den Goldstandard der Diagnostik stellt jedoch weiterhin die Histologie dar. Somit sollte bei klinischem Verdacht auf ein malignes Melanom die Entscheidung für ein einzeitiges Vorgehen im Einzelfall gemeinsam mit dem informierten Patienten getroffen werden, da die präoperative Unterschätzung der histologischen Tumordicke möglicherweise mit der Notwendigkeit eines weiteren operativen Eingriffs verbunden ist, und die Überschätzung der Tumordicke möglicherweise die Durchführung einer unnötig großen Exzision bedingt.

Ein mehrzeitiges operatives Verfahren mittels lückenloser schnittrandkontrollierter Histologie ist insbesondere bei einer Lentigo maligna oder einem Lentigo-maligna-Melanom an Lokalisationen wie Gesicht, Akren und Genitalbereich zu bevorzugen. Zum einen soll so, aufgrund der schlechten Abgrenzbarkeit der Läsionen zum umliegenden Gewebe, eine vollständige Exzision gewährleistet werden, zum anderen kann durch gegebenenfalls reduzierte Sicherheitsabstände gewebeschonend und funktionserhaltend vorgegangen werden.

Die Abmessung des Sicherheitsabstandes der Nachexzision bei bereits stattgefundener Exzisionsbiopsie empfiehlt sich vom mittleren Drittel der vorhandenen Biopsienarbe vorzunehmen, um unnötig große Defekte zu vermeiden. Wird von einer spindelförmigen Exzision der primären Melanom-suspekten Hautveränderung mit einem Winkel von 30 Grad ausgegangen, befindet sich der Tumor im mittleren Drittel des Exzidats und die

Abmessung der Nachexzision erfolgt leitlinienkonform ausgehend vom Tumorrand des malignen Melanoms.

Nach Entnahme und Aufarbeitung eines Hautexzidats kann von circa 20 % Geweberetraktion ausgegangen werden, die direkt nach der Entnahme des Exzidats erfolgt und im Wesentlichen nicht durch die Formalinfixierung bedingt ist. Dies sollte bei den histologisch angegebenen Sicherheitsabständen berücksichtigt werden, um unnötige Nachexzisionen zu vermeiden.

Der SLN stellt den ersten drainierenden Lymphknoten des Lymphabflussgebiets der Neoplasie dar und ermöglicht so den ersten Hinweis auf eine lymphatische Metastasierung. Als SLN sollte nur der erste Lymphknoten entfernt werden, wenn alle anderen markierten Lymphknoten eindeutig nachgeschaltet sind, oder aber alle blau gefärbten Lymphknoten, oder alle Lymphknoten, deren szintigraphische Aktivität mehr als 10 % der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten Lymphknotens aufweist.

Die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation ist auch nach bereits erfolgter Nachexzision des malignen Melanoms mit Sicherheitsabstand zu empfehlen, um klinisch okkulte Lymphknotenmetastasen zu identifizieren. Der Sentinel-Lymphknoten-Status liefert wertvolle diagnostische Informationen zur Bestimmung der Prognose des Patienten und zur Planung des weiteren therapeutischen Procedere. Jedoch sollte bei bereits stattgefundenen großflächigen Verschiebeplastiken am Rumpf und im Kopf-Hals-Bereich die Indikation für eine SLNB kritisch mit dem Patienten diskutiert werden, da der Lymphabfluss möglicherweise nicht mehr mit dem Abfluss aus dem ursprünglichen Tumorgebiet übereinstimmt.

Nachexzision und SLNB sollten soweit möglich innerhalb von vier Wochen nach Diagnose des primären malignen Melanoms erfolgen. Die Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation ist aber auch 2–3 Monate nach Primärexzision des malignen Melanoms noch zu empfehlen.

Die Kombination von radioaktiven Tracern mit blauen Farbstoffen bei der SLNB erleichtert durch die visuelle Darstellung der afferenten Lymphgefäße das intraoperative Auffinden des SLN. Dadurch kann die OP-Zeit verringert und die Gewebeerstörung durch eine explorative Präparation reduziert werden.

Schwere allergische Reaktionen und permanente Tätowierungen durch die Anwendung von blauen Farbstoffen im Rahmen der Sentinel-Lymphknoten-Operation sind selten. Der Patient sollte jedoch präoperativ über diese möglichen unerwünschten Ereignisse aufgeklärt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Erickson Foster J, Velasco JM, Hieken TJ. Adverse outcomes associated with noncompliance with melanoma treatment guidelines. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9):2395–2402.
- 2 Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC et al. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*, 6. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011.
- 3 Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol* 2014; 170(1):11–19.
- 4 Breitbart E, Wende A, Mohr P et al. Häufigkeiten von Hautkrebs. H 22 Hautkrebs - Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Berlin: Robert Koch-Institut, 2004:10–14.
- 5 Rahman Z, Taylor SC. Malignant melanoma in African Americans. *Cutis* 2001; 67(5):403–404.
- 6 Robert Koch-Institut. Malignes Melanom der Haut. Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Auflage, Berlin: Robert Koch-Institut, 2017:60–63.
- 7 Robert Koch-Institut. Übersichten zu den Krebsneuerkrankungs- und Krebssterbefällen. Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Auflage, Berlin: Robert Koch-Institut, 2017:16–23.
- 8 Reichrath J. Epidemiology of skin cancer. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*, 2. Auflage, Springer-Verlag New York, 2014:539.
- 9 Whiteman DC, Stickley M, Watt P et al. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(19):3172–3177.
- 10 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41(1):28–44.
- 11 Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: A systematic review. *Br J Dermatol* 2006; 155(1):1–8.
- 12 Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(12):894–903.
- 13 Wiesner T, Obenaus AC, Murali R et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011; 43(10):1018–1022.
- 14 Valverde P, Healy E, Jackson I et al. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet* 1995; 10:196–201.
- 15 Law MH, Bishop DT, Lee J et al. Genome-wide meta-analysis identifies five new susceptibility loci for cutaneous malignant melanoma. *Nat Genet* 2015; 47(9):987–995.
- 16 Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(10):991–1003.
- 17 Reichrath J. Histology of melanoma and non-melanoma skin cancer. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*, 2. Auflage, Springer-Verlag New York, 2014:539.
- 18 Goydos J, Shoen S. Acral lentiginous melanoma. *Cancer Treat Res* 2016; 167:321–329.
- 19 Perkins A, Duffy RL, Alabama S. Atypical Moles: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2015.
- 20 Kittler H. *Dermatoskopie: Eine algorithmische Methode zur Diagnose pigmentierter Hautläsionen basierend auf der Musteranalyse*, 1. Auflage, facultas.wuv Universitätsverlag, 2009.
- 21 Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *Arch Dermatol* 2003; 134(12):1563–1570.
- 22 Cognetta AB, Vogt T, Landthaler M et al. The ABCD rule of dermatoscopy: High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad*

- Dermatol 1994; 30(4):551–559.
- 23 Welzel J, Schuh S. Nichtinvasive Diagnostik in der Dermatologie. J Dtsch Dermatol Ges 2017; 15(10):999–1016.
  - 24 Rose C. Diagnostik des malignen Melanoms der Haut Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie zu Histologie und Molekularpathologie. Hautarzt 2017; 68(9):749–761.
  - 25 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1, 2018, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am 14.02.2019)
  - 26 Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin 2018; 67(6):472–492.
  - 27 Reintgen D, Cruse CW, Wells K et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. Ann Surg 1994; 220(6):759–767.
  - 28 Balch CM, Soong S, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. J Clin Oncol 2001; 19(16):3622–3634.
  - 29 Leong SPL. Selective sentinel lymphadenectomy for malignant melanoma. Surg Clin North Am 2003; 83(1):157–185.
  - 30 Geimer T, Sattler EC, Flaig MJ et al. The impact of sentinel node dissection on disease-free and overall tumour-specific survival in melanoma patients: a single centre group-matched analysis of 1192 patients. J Eur Acad Dermatology Venereol 2017; 31(4):629–635.
  - 31 Kunte C, Geimer T, Baumert J et al. Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. J Am Acad Dermatol 2011; 64(4):655–662.
  - 32 Mar M, Miller S, Kim E, Macapinlac H. Evaluation and localization of lymphatic drainage and sentinel lymph nodes in patients with head and neck melanomas by hybrid SPECT/CT lymphoscintigraphic imaging. J Nucl Med Technol 2007; 35(1):10–16.
  - 33 Chakera AH, Hesse B, Burak Z et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36(10):1713–1742.
  - 34 McMasters KM. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: How many radioactive nodes should be removed? Ann Surg Oncol 2001; 8(3):192–197.
  - 35 Ng JC, Swain S, Dowling JP et al. The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: Experience of an Australian tertiary referral service. Arch Dermatol 2010; 146(3):234–239.
  - 36 Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. Clin Dermatol 2010; 28(3):316–318.
  - 37 Martin RC, Scoggins CR, Ross MI et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? Am J Surg 2005; 190(6):913–917.
  - 38 Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. Br J Dermatol 2002; 146(6):1042–1046.
  - 39 Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. Eur J Cancer 2016; 63:201–217.
  - 40 Stadler R, Leiter U, Garbe C. Kein Überlebensvorteil beim Sentinel-Lymphknoten-positiven Melanom mit sofortiger kompletter Lymphadenektomie - eine Übersicht. J Dtsch Dermatol Ges 2019; 17(1):7–13.
  - 41 Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. N Engl J Med 2017; 376(23):2211–2222.
  - 42 Hauschild A, Gogas H, Tarhini A et al. Practical guidelines for the management of

- interferon- $\alpha$ -2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma. *Cancer* 2008; 112(5):982–994.
- 43 Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1845–1855.
  - 44 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19):1824–1835.
  - 45 Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378(19):1789–1801.
  - 46 Long GV., Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF -mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19):1813–1823.
  - 47 Agha A, Tarhini A. Adjuvant therapy for melanoma. *Curr Oncol Rep* 2017. doi:10.1007/s11912-017-0594-5.
  - 48 Goel VK, Lazar AJ, Warneke CL et al. Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126(1):154–160.
  - 49 Larkin J, Ascierto PA, Dréno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF -mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371(20):1867–1876.
  - 50 Liu M, Yang X, Liu J et al. Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017; 8(19):32258–32269.
  - 51 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1):23–34.
  - 52 Robert C, Long G V., Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4):320–330.
  - 53 Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8):908–918.
  - 54 Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14):1345–1356.
  - 55 Schachter J, Ribas A, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390(10105):1853–1862.
  - 56 Fleeman N, Bagust A, Boland A et al. Talimogene Laherparepvec for treating metastatic melanoma: An evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2017; 35(10):1035–1046.
  - 57 Retsas S, Henry K, Mohammed MQ. Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): validation in a cohort of 1284 patients. *Eur J Cancer* 2002; 38:511–516.
  - 58 Hieken TJ, Hernández-Irizarry R, Boll JM, Jones Coleman JE. Accuracy of diagnostic biopsy for cutaneous melanoma: Implications for surgical oncologists. *Int J Surg Oncol* 2013. doi:10.1155/2013/196493.
  - 59 Etzkorn JR, Sharkey JM, Grunyk JW et al. Frequency of and risk factors for tumor upstaging after wide local excision of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(2):341–348.
  - 60 Kaiser S, Vassell R, Pinckney RG et al. Clinical impact of biopsy method on the quality of surgical management in melanoma. *J Surg Oncol* 2014; 109(8):775–779.
  - 61 Egnatios GL, Dueck AC, MacDonald JB et al. The impact of biopsy technique on upstaging, residual disease, and outcome in cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2011; 202(6):771–778.
  - 62 Zager J, Hochwald S, Marzban S et al. Shave biopsy is a safe and accurate method for the initial evaluation of melanoma. *J Am Coll Surg* 2011; 212(4):454–462.
  - 63 Molenkamp BG, Sluijter BJ, Oosterhof B et al. Non-radical diagnostic biopsies do

- not negatively influence melanoma patient survival. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(4):1424–1430.
- 64 Mills JK, White I, Diggs B et al. Effect of biopsy type on outcomes in the treatment of primary cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2013; 205(5):585–590.
  - 65 Ng PC, Barzilai DA, Ismail SA et al. Evaluating invasive cutaneous melanoma: Is the initial biopsy representative of the final depth? *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(3):420–424.
  - 66 Pariser RJ, Divers A, Nassar A. The relationship between biopsy technique and uncertainty in the histopathologic diagnosis of melanoma. *Dermatol Online J* 1999; 5(2):4.
  - 67 McKenna DB, Lee RJ, Prescott RJ, Doherty VR. A retrospective observational study of primary cutaneous malignant melanoma patients treated with excision only compared with excision biopsy followed by wider local excision. *Br J Dermatol* 2004; 150(3):523–530.
  - 68 Landthaler M, Braun-Falco O, Leittl A et al. Excisional biopsy as the first therapeutic procedure versus primary wide excision of malignant melanoma. *Cancer* 1989; 64(8):1612–1616.
  - 69 Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion-When and how. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(5):852–871.
  - 70 Kardynal A, Olszewska M. Modern non-invasive diagnostic techniques in the detection of early cutaneous melanoma. *J Dermatol Case Rep* 2014; 8(1):1–8.
  - 71 Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M et al. Seven-point checklist of dermoscopy revisited. *Br J Dermatol* 2011; 164(4):785–790.
  - 72 Saral S, Hartmann D, Letule V et al. “Twin lesions”: Which one is the bad one? Improvement of clinical diagnosis with reflectance confocal microscopy. *Dermatol Pract Concept* 2017; 7(1):11–17.
  - 73 Machet L, Belot V, Naouri M et al. Preoperative measurement of thickness of cutaneous melanoma using high-resolution 20 MHz ultrasound imaging: A monocenter prospective study and systematic review of the literature. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35(9):1411–1420.
  - 74 Maj M, Warszawik-Hendzel O, Szymanska E et al. High frequency ultrasonography: A complementary diagnostic method in evaluation of primary cutaneous melanoma. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150(5):595–601.
  - 75 Crisan M, Crisan D, Sannino G et al. Ultrasonographic staging of cutaneous malignant tumors: An ultrasonographic depth index. *Arch Dermatol Res* 2013; 305(4):305–313.
  - 76 Meyer N, Lauwers-Cances V, Lourari S et al. High-frequency ultrasonography but not 930-nm optical coherence tomography reliably evaluates melanoma thickness in vivo: A prospective validation study. *Br J Dermatol* 2014; 171(4):799–805.
  - 77 Chaput L, Laurent E, Pare A et al. One-step surgical removal of cutaneous melanoma with surgical margins based on preoperative ultrasound measurement of the thickness of the melanoma. *Eur J Dermatology* 2018; 28(2):202–208.
  - 78 Gambichler T, Moussa G, Bahrenberg K et al. Preoperative ultrasonic assessment of thin melanocytic skin lesions using a 100-MHz ultrasound transducer: A comparative study. *Dermatologic Surg* 2007; 33(7):818–824.
  - 79 Riker AI, Glass F, Perez I et al. Cutaneous melanoma: Methods of biopsy and definitive surgical excision. *Dermatol Ther* 2005; 18(5):387–393.
  - 80 Lim KH, Chew CM, Chen PC et al. New extensometer to measure in vivo uniaxial mechanical properties of human skin. *J Biomech* 2008; 41(5):931–936.
  - 81 Langer K. On the anatomy and physiology of the skin. II. Skin tension by Professor K. Langer, presented at the meeting of 27th November 1861. *Br J Plast Surg* 1978; 31(2):93–106.
  - 82 Dumas P, Benatar M, Cardot-Leccia N et al. Étude de la rétraction cutanée appliquée à la prise en charge des tumeurs cutanées. *Cartographie du corps humain. Ann Chir Plast Esthet* 2012; 57(2):118–124.

- 83 Blasco-Morente G, Garrido-Colmenero C, Pérez-López I et al. Study of shrinkage of cutaneous surgical specimens. *J Cutan Pathol* 2015; 42(4):253–257.
- 84 Dauendorffer JN, Bastuji-Garin S, Guéro S et al. Shrinkage of skin excision specimens: Formalin fixation is not the culprit. *Br J Dermatol* 2009; 160(4):810–814.
- 85 Kerns MJ, Darst MA, Olsen TG et al. Shrinkage of cutaneous specimens: Formalin or other factors involved? *J Cutan Pathol* 2008; 35(12):1093–1096.
- 86 Silverman MK, Golomb FM, Kopf AW et al. Verification of a formula for determination of preexcision surgical margins from fixed-tissue melanoma specimens. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27(2):214–219.
- 87 Golomb F, Doyle J, Grin C et al. Determination of preexcision surgical margins of melanomas from fixed-tissue specimens. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88(5):804–809.
- 88 Nelson DW, Stern S, Elashoff DE et al. Impact of time between diagnosis and SLNB on outcomes in cutaneous melanoma. *J Am Coll Surg* 2017; 225(2):302–311.
- 89 Parrett BM, Accortt NA, Li R et al. The effect of delay time between primary melanoma biopsy and sentinel lymph node dissection on sentinel node status, recurrence, and survival. *Melanoma Res* 2012; 22(5):386–391.
- 90 Oude Ophuis CM, Verhoef C, Rutkowski P et al. The interval between primary melanoma excision and sentinel node biopsy is not associated with survival in sentinel node positive patients - An EORTC Melanoma Group study. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(12):1906–1913.
- 91 Crawford AB, Nessim C, Weaver J, van Walraven C. Wait times for melanoma surgery: Is there an association with overall survival? *Ann Surg Oncol* 2018; 25(1):265–270.
- 92 Oude Ophuis C, van Akkooi A, Rutkowski P et al. Effects of time interval between primary melanoma excision and sentinel node biopsy on positivity rate and survival. *Eur J Cancer* 2016; 67:164–173.
- 93 Fortes C, Mastroeni S, Caggiati A et al. The effect of time to sentinel lymph node biopsy on cutaneous melanoma survival. *Am J Surg* 2016; 212(5):935–940.
- 94 Yang J, Sherry R, Rosenberg S. Melanoma: Why is sentinel lymph node biopsy “standard of care” for melanoma? *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(5):245–246.
- 95 Gauwerky KJ, Kunte C, Geimer T et al. The outcome of patients with melanoma is not associated with the time point of lymphatic mapping with respect to excisional biopsy of the primary tumor. *Dermatology* 2010; 220(4):355–362.
- 96 Gannon CJ, Rousseau DL, Ross MI et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* 2006; 107(11):2647–2652.
- 97 Uren RF. Lymphatic drainage of the skin. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3):179S–185S.
- 98 Leong SP, Thelmo MC, Kim RP et al. Delayed harvesting of sentinel lymph nodes after previous wide local excision of extremity melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(2):196–200.
- 99 Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after wide local excision of primary melanoma. *J Am Coll Surg* 1999; 189(3):247–252.
- 100 Evans HL, Krag DN, Teates CD et al. Lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy accurately stage melanoma in patients presenting after wide local excision. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(4):416–425.
- 101 Leong WL, Ghazarian DM, McCready DR. Previous wide local excision of primary melanoma is not a contraindication for sentinel lymph node biopsy of the trunk and extremity. *J Surg Oncol* 2003; 82(3):143–146.
- 102 McCready DR, Ghazarian DM, Hershkop MS et al. Sentinel lymph-node biopsy after previous wide local excision for melanoma. *Can J Surg* 2001; 44(6):432–434.
- 103 Junior NDS, Anselmi CE, Riccardi F et al. The surgical management of the sentinel lymph node in cutaneous melanoma might be different when the primary lesion was

- previously resected with 1 cm margin. Nucl Med Commun 2009; 30(7):565–568.
- 104 Karakousis CP, Grigoropoulos P. Sentinel node biopsy before and after wide excision of the primary melanoma. Ann Surg Oncol 1999; 6(8):785–789.
- 105 Murugkar P, Azawi K, Humzah D. The sleeper cells: Delayed sentinel lymph node biopsy. J Plast Reconstr Aesthetic Surg 2007; 60(12):1357–1360.
- 106 Morton DL, Hoon DSB, Cochran AJ et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma. Ann Surg 2003; 28(4):538–549.
- 107 Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127(4):392–399.
- 108 Leong SP, Steinmetz I, Habib FA et al. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma. Arch Surg 1997; 132(6):666–673.
- 109 Kretschmer L, Peeters S, Beckmann I et al. Intraoperative Detektion von Sentinel-Lymphknoten beim malignen Melanom der Haut-Vitalfärbung allein versus Vitalfärbung plus Gammasonde. J Dtsch Dermatol Ges 2005; 3(8):615–622.
- 110 van der Ploeg I, Madu M, van der Hage J et al. Blue dye can be safely omitted in most sentinel node procedures for melanoma. Melanoma Res 2016; 26(5):464–468.
- 111 Liu LC, Parrett BM, Jenkins T et al. Selective sentinel lymph node dissection for melanoma: Importance of harvesting nodes with lower radioactive counts without the need for blue dye. Ann Surg Oncol 2011; 18(10):2919–2924.
- 112 Sondak VK, King DW, Zager JS et al. Combined analysis of phase III trials evaluating [99mTc] tilmanocept and vital blue dye for identification of sentinel lymph nodes in clinically node-negative cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol 2013; 20(2):680–688.
- 113 Hu Y, Melmer P, Slingluff CJ. Localization of the sentinel lymph node in melanoma without blue dye. Ann Surg 2016; 263(3):588–592.
- 114 Kapteijn BA, Nieweg OE, Liem IH et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: Gamma probe detection versus blue dye. Ann Surg Oncol 1997; 4(2):156–160.
- 115 White V, Harvey JR, Griffith CD et al. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer surgery - Working with the risks of vital blue dye to reap the benefits. Eur J Surg Oncol 2011; 37(2):101–108.
- 116 Ramin S, Azar FP, Malihe H. Methylene blue as the safest blue dye for sentinel node mapping: Emphasis on anaphylaxis reaction. Acta Oncol (Madr) 2011; 50(5):729–731.
- 117 Bézu C, Coutant C, Salengro A et al. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. Surg Oncol 2011. doi:10.1016/j.suronc.2010.10.002.
- 118 Thevarajah S, Huston T, Simmons R. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Am Cancer Soc 2005; 189(2):236–239.
- 119 Stradling B, Aranha G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. Am.J.Surg. 2002; 184(4):350–352.
- 120 Johansson S, Nopp A, Oman H et al. Anaphylaxis to Patent Blue V. II. A unique IgE-mediated reaction. Allergy 2010; 65(1):124–129.
- 121 Manson A, Juneja R, Self R et al. Anaphylaxis to Patent Blue V: A case series. Asia Pac Allergy 2012; 2(1):86–89.
- 122 Keller B, Yawalkar N, Pichler C et al. Hypersensitivity reaction against patent blue during sentinel lymph node removal in three melanoma patients. Am J Surg 2007; 193(1):122–124.
- 123 Govaert GA, Oostenbroek RJ, Plaisier PW. Prolonged skin staining after intradermal use of patent blue in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Eur J Surg Oncol 2005; 31(4):373–375.
- 124 Gumus M, Gumus H, Jones SE et al. How long will i be blue? Prolonged skin staining following sentinel lymph node biopsy using intradermal patent blue dye. Breast Care 2013; 8(3):199–202.



- 125 Silberstein E, Koretz M, Rosenberg L, Bogdanov-Berezovsky A. Long-term blue discoloration after intradermal injection of blue dye for sentinel lymph node biopsy. *Isr Med Assoc J* 2009; 11(7):446–447.
- 126 Bisarya K, Ramsey K, Cashman J, Powell B. A novel method of preventing skin spillage by Patent Blue V during sentinel lymph node biopsy. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2006; 59(9):1013–1014.
- 127 Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E et al. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(4):466–473.
- 128 Göppner D, Nekwasil S, Jellestad A et al. Sentinel-Lymphknoten-Biopsie des Melanoms mittels Indocyaningrün und “FOVIS”-System. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(2):169–178.
- 129 van den Berg NS, Brouwer OR, Schaafsma BE et al. Multimodal surgical guidance during sentinel node biopsy for melanoma: Combined gamma tracing and fluorescence imaging of the sentinel node through use of the hybrid tracer indocyanine green– 99m Tc-nanocolloid. *Radiology* 2015; 275(2):521–529.
- 130 Kroon H, Lowe L, Wong S et al. What is a sentinel node? Re-evaluating the 10% rule for sentinel lymph node biopsy in melanoma. *J Surg Oncol* 2007; 95(8):623–628.
- 131 Nieweg OE, Cooper A, Thompson JF. Role of sentinel lymph node biopsy as a staging procedure in patients with melanoma: A critical appraisal. *Australas J Dermatol* 2017; 58(4):268–273.
- 132 Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BB. The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(6):538–541.
- 133 Morton DL, Bostick PJ. Will the true sentinel node please stand? *Ann Surg Oncol* 1999; 6(1):12–14.
- 134 Pfutzner W, Kunte C, Weiss M et al. Intraoperative Markierung von Sentinel-Lymphknoten bei kombinierter Anwendung von Vitalfärbung und Radiotracer – Ergebnisse bei Sentinel-Lymphknoten-positiven Patienten. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4(3):229–234.
- 135 Thompson JF, Urens RF. What is a “sentinel” lymph node? *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(2):103–104.
- 136 McLeod M, Choudhary S, Giannakakis G, Nouri K. Surgical treatments for lentigo maligna: A review. *Dermatologic Surg* 2011; 37(9):1210–1228.
- 137 Möller MG, Pappas-Politis E, Zager JS et al. Surgical management of melanoma-in-situ using a staged marginal and central excision technique. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(6):1526–1536.
- 138 Bub JL, Berg D, Slee A, Odland PB. Management of lentigo, maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision: A 5-year follow-up. *Arch Dermatol* 2004; 140(5):552–558.
- 139 Bosbous MW, Dzwierzynski WW, Neuburg M. Staged excision of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: A 10-year experience. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(6):1947–1955.
- 140 Abdelmalek M, Loosemore MP, Hurt MA, Hruza G. Geometric staged excision for the treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: A Long-term experience with literature review. *Arch Dermatol* 2012; 148(5):599–604.
- 141 Garcia D, Jiang BS, Eilers RE. Recurrence Rate of Melanoma in Situ when Treated with Serial Disk Staged Excision: A Case Series. *J Clin Investig Dermatology* 2017; 5(1):1–4.
- 142 Chang KH, Dufresne R, Cruz A, Rogers GS. The operative management of melanoma: Where does mohs surgery fit in? *Dermatologic Surg* 2011; 37(8):1069–1079.
- 143 Erickson C, Miller SJ. Treatment options in melanoma in situ: Topical and radiation therapy, excision and Mohs surgery. *Int J Dermatol* 2010; 49(5):482–491.
- 144 Kimyai-Asadi A, Katz T, Goldberg LH et al. Margin involvement after the excision of

- melanoma in situ: The need for complete en face examination of the surgical margins. *Dermatologic Surg* 2007; 33(12):1434–1439.
- 145 Walling HW, Scupham RK, Bean AK, Ceilley RI. Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(4):659–664.
- 146 Chin-Lenn L, Muryinka T, McKinnon JG, Arlette JP. Comparison of outcomes for malignant melanoma of the face treated using mohs micrographic surgery and wide local excision. *Dermatologic Surg* 2013; 39(11):1637–1645.
- 147 Löser CR, Möhrle M, Häfner H et al. S1-Leitlinie: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC). *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13(9):942–951.
- 148 De Vries K, Rellum R, Habets JM, Prens EP. A novel two-stage treatment of lentigo maligna using ablative laser therapy followed by imiquimod. *Br J Dermatol* 2013; 168(6):1362–1364.
- 149 Hauschild A, Eiling S, Lischner S et al. Sicherheitsabstände bei der Exzision des primären malignen Melanoms: Diskussionsvorschläge aufgrund von Ergebnissen aus kontrollierten klinischen Studien. *Hautarzt* 2001; 52(11):1003–1010.
- 150 Moncrieff M. Excision margins for melanomas: How wide is enough? *Lancet Oncol* 2016; 17(2):127–128.
- 151 Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; 318(18):1159–1162.
- 152 Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126(4):438–441.
- 153 Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm): Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; 218(3):262–269.
- 154 Andersson R, Eldh J, Ph D, Glaumann B. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm. *Cancer* 1996:1809–1814.
- 155 Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(4):322–328.
- 156 Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: A randomised, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9803):1635–1642.
- 157 Doepker MP, Thompson ZJ, Fisher KJ et al. Is a wider margin (2 cm vs. 1 cm) for a 1.01–2.0 mm melanoma necessary? *Ann Surg Oncol* 2016; 23(7):2336–2342.
- 158 Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R et al. Long term results of a randomized study by the swedish melanoma study group on 2-cm versus 5- cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. *Am Cancer Soc* 2000; 89(7):1495–1501.
- 159 MacKenzie Ross AD, Haydu LE, Quinn MJ et al. The association between excision margins and local recurrence in 11,290 thin (T1) primary cutaneous melanomas: A case–control study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(4):1082–1089.
- 160 Kenady DE, Brown BW, McBride CM. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: Effect on recurrence and survival rates. *Surgery* 1982; 92(4):615–618.
- 161 Hunger RE, Seyed Jafari SM, Angermeier S, Shafighi M. Excision of fascia in melanoma thicker than 2 mm: No evidence for improved clinical outcome. *Br J Dermatol* 2014; 171(6):1391–1396.
- 162 Moehrle M, Kraemer A, Schippert W et al. Clinical risk factors and prognostic significance of local recurrence in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 151(2):397–406.
- 163 Ng AK, Jones WO, Shaw JH. Analysis of local recurrence and optimizing excision margins for cutaneous melanoma. *Br J Surg* 2001; 88(1):137–142.

- 164 Balch CM, Soong SJ, Smith T et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(2):101–108.

## 7 Anhänge

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAP1	BRCA1-assoziiertes Protein
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRCA1	Breast cancer type 1 susceptibility protein
bzw.	beziehungsweise
CDK4	Cyclin-dependent kinase 4
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A
CI	Konfidenzintervall
C-Kit	Tyrosinkinase KIT
CLND	Completion lymph node dissection
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CUP	Cancer of unknown primary
DESSI	Dermatosurgical Study Initiative
DFS	Disease free survival
DGDC	Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERK	Extracellular-signal regulated kinases
et al.	et alii
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden-Faktor
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMB45	Human Melanoma Black-45
HR	Hazard Ratio
ICG	Indocyaningrün
i.v.	intravenös
IE	Internationale Einheit

JÜR	Jahres-Überlebensrate
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LM	Lentigo maligna
LMM	Lentigo maligna Melanom
MAP	Mitogen-activated protein
MC1R	Melanocortin-1-Rezeptor
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
Melan-A	Melanozyten-Antigen
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
MSS	Melanoma-Specific Survival
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene
OP	Operation
OS	Overall survival
p	Signifikanzwert
PD-1	Programmed cell death protein 1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFU	Plaque-forming unit
R0	Kein Residualtumor
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RF	rezidivfreies Überleben
SA	Sicherheitsabstand
s.c.	subkutan
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLNs	Sentinel-Lymphknoten ( <i>plural</i> )
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SSM	Superfiziell spreitendes malignes Melanom
TD	Tumordicke nach Breslow
TNM	Tumor, Node, Metastases

T-Stadium	Tumorstadium
T-VEC	Talimogene Laherparepvec
u.a.	unter anderem
UV	Ultraviolettstrahlung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentralnervensystem
$\alpha$ -MSH	alpha Melanozyten-stimulierendes Hormon

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ABCD-Regel nach Stolz (modifiziert nach Plewig et al.) .....	10
Tabelle 2: T-Klassifikation des Primärtumors nach dem AJCC Staging-System (modifiziert nach Gershenwald et al.) .....	13
Tabelle 3: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten nach dem AJCC Staging-System (modifiziert nach Gershenwald et al.) .....	14
Tabelle 4: M-Klassifikation der Fernmetastasen nach dem AJCC Staging-System (modifiziert nach Gershenwald et al.) .....	15
Tabelle 5: Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach dem AJCC Staging-System (modifiziert nach Gershenwald et al.) .....	15
Tabelle 6: Empfohlene Sicherheitsabstände entsprechend der AWMF-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Version 3.1.....	18
Tabelle 7: Übersicht zugelassener Systemtherapien des metastasierten malignen Melanoms (modifiziert nach Garbe et al.) .....	24

## 7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zweizeitiges (a) oder einzeitiges (b) Vorgehen bei biopsiertem malignen Melanom TD 0,5 mm.....	29
Abbildung 2: Zweizeitiges (a) oder einzeitiges (b) Vorgehen bei biopsiertem malignen Melanom TD 1,5 mm.....	29
Abbildung 3: Zweizeitiges (a) oder einzeitiges (b) Vorgehen bei nicht in toto exzidiertem malignen Melanom TD 0,9 mm .....	30
Abbildung 4: Vorgehen bei nicht in toto exzidiertem malignen Melanom TD 1,5 mm .....	31
Abbildung 5: Einzeitiges (a) oder zweizeitiges (b) Vorgehen bei klinischem malignen Melanom (geschätzte TD < 1 mm) .....	32
Abbildung 6: Vorgehen bei klinischem malignen Melanom (geschätzte TD > 1 mm und < 2 mm) .....	33
Abbildung 7: Vorgehen bei klinischem malignen Melanom (geschätzte TD > 2 mm) .....	34
Abbildung 8: Erwartete Retraktion des Gewebes nach Präparatentnahme und Aufarbeitung.....	35
Abbildung 9: 8 mm histologischer SA bei Nachexzision mit 1 cm klinischem SA ausreichend? .....	35

Abbildung 10: 6 mm histologischer SA bei Nachexzision mit 1 cm klinischem SA ausreichend? .....	36
Abbildung 11: 4 mm histologischer SA bei Nachexzision mit 1 cm klinischem SA ausreichend? .....	36
Abbildung 12: Zeitpunkt der SLNB nach Exzision des primären malignen Melanoms .....	38
Abbildung 13: SLNB nach Nachexzision mit 1 cm SA und entsprechendem Wundverschluss.....	41
Abbildung 14: SLNB nach Nachexzision mit 2 cm SA und entsprechendem Wundverschluss.....	44
Abbildung 15: Anwendung blauer Farbstoffe im Rahmen der SLNB .....	45
Abbildung 16: Auftreten allergischer Reaktionen durch blaue Farbstoffe im Rahmen der SLNB .....	45
Abbildung 17: Auftreten einer Tätowierung durch blaue Farbstoffe im Rahmen der SLNB .....	46
Abbildung 18: Art der Tätowierung durch blauen Farbstoff im Rahmen der SLNB .....	47
Abbildung 19: Definition und Entfernung der Sentinel-Lymphknoten.....	48
Abbildung 20: Konventionelle Histologie vs. lückenlose schnittrandkontrollierte Histologie und adaptierter SA bei LM.....	49
Abbildung 21: Konventionelle Histologie vs. lückenlose schnittrandkontrollierte Histologie und adaptierter SA bei LMM.....	49
Abbildung 22: Abmessung des SA der Nachexzision .....	50
Abbildung 23: Abmessung der Nachexzision bei bereits mittels Exzisionsbiopsie entfernten malignen Melanoms.....	77



## 7.4 Fragebogen

### Melanom- und Sentinel-Lymphknoten-Operationen – Fragebogen

#### - Ein Projekt der DESSI mit Unterstützung der DGDC –

Name und Anschrift bzw. Stempel: (optional)

.....

Klinik ☐                      Praxis ☐

Wieviele Melanom Patienten operieren Sie pro Jahr? .....

Wieviele Sentinel-Lymphknoten-Eingriffe führen Sie pro Jahr durch? .....

#### 1.1 Fall eines biopsierten Melanoms Tumordicke 0,5 mm

- a) Exzision des Tumors klinisch im Gesunden, endgültiger Sicherheitsabstand von 1 cm erst, wenn Tumor histologisch sicher in toto ist, damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 1 cm gewährleistet ist
- b) Vom klinisch sichtbaren Rand des Tumors 1 cm Sicherheitsabstand – nur 1 OP

#### 1.2 Fall eines biopsierten Melanoms Tumordicke 1,5 mm

- a) Exzision des Tumors klinisch im Gesunden, endgültiger Sicherheitsabstand von 1 cm und Sentinel-Lymphknoten (SLN) -Operation erst wenn Tumor histologisch sicher in toto ist, (damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 1 cm gewährleistet ist)
- b) Vom klinisch sichtbaren Rand des Tumors 1 cm Sicherheitsabstand und SLN – nur 1 OP

#### 2.1 Fall eines exzidierten Melanoms, Tumordicke 0,9 mm – klinisch kein Restpigment mehr sichtbar, nur Narbe, Tumor aber histologisch randbildend

- a) Exzision der Narbe klinisch im Gesunden mit 1-2 mm Sicherheitsabstand, endgültiger Sicherheitsabstand von 1 cm erst, wenn Tumor histologisch sicher in toto ist, damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 1 cm gewährleistet ist
- b) Nachexzision um die Narbe mit gut 1 cm Sicherheitsabstand

- 2.2 Fall eines exzidierten Melanoms, Tumordicke 1,5 mm – klinisch kein Restpigment mehr sichtbar, nur Narbe, Tumor aber histologisch randbildend
- a) Exzision der Narbe klinisch im Gesunden mit 1-2 mm Sicherheitsabstand, endgültiger Sicherheitsabstand von 1 cm + SLN erst, wenn Tumor histologisch sicher in toto ist, (damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 1 cm gewährleistet ist)
  - b) Exzision der Narbe klinisch im Gesunden mit 1-2 mm Sicherheitsabstand + SLN, endgültiger Sicherheitsabstand von 1 cm erst, wenn Tumor histologisch sicher in toto ist, damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 1 cm gewährleistet ist
  - c) Nachexzision um die Narbe mit 1 cm Sicherheitsabstand + SLN
- 3.1 Klinisch typisches Melanom – **kein Zweifel** – Tumordicke sicher unter 1 mm
- a) Exzision vom klinischen Rand mit 1 cm Sicherheitsabstand und primärer Wundverschluss
  - b) Exzision des Tumors klinisch im Gesunden, endgültiger Sicherheitsabstand von 1 cm erst wenn der Tumor histologisch sicher in toto ist, damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 1 cm gewährleistet ist
- 3.2 Klinisch typisches Melanom – **kein Zweifel** – Tumordicke sicher deutlich über 1 mm (und unter 2 mm)
- a) Exzision vom klinischen Rand mit 1 cm Sicherheitsabstand mit primärem Wundverschluss + SLN
  - b) Exzision des Tumors klinisch im Gesunden + SLN, endgültiger Sicherheitsabstand von 1 cm erst wenn der Tumor histologisch sicher in toto ist, damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 1 cm gewährleistet ist
  - c) Exzision des Tumors klinisch im Gesunden, endgültiger Sicherheitsabstand von 1 cm + SLN erst wenn der Tumor histologisch sicher in toto ist, damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 1 cm gewährleistet ist und die Indikation des SLN gegeben ist

3.3 Klinisch typisches Melanom – **kein Zweifel** – Tumordicke sicher deutlich über 2 mm

- a) Exzision vom klinischen Rand mit 2 cm Sicherheitsabstand mit primärem Wundverschluss + SLN
- b) Exzision des Tumors klinisch im Gesunden + SLN, endgültiger Sicherheitsabstand von 2 cm erst wenn der Tumor histologisch sicher in toto ist, damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 2 cm gewährleistet ist
- c) Exzision des Tumors klinisch im Gesunden, endgültiger Sicherheitsabstand von 2 cm + SLN erst wenn der Tumor histologisch sicher in toto ist, damit in jedem Fall der Sicherheitsabstand von 2 cm gewährleistet ist und die Indikation des SLN gegeben ist

4. Wie viel % Gewebsretraktion erwarten Sie nach Entnahme und histologischer Aufarbeitung .....%

Freitext / Anmerkungen: .....  
.....

4.1 Reichen 8 mm histologischer Sicherheitsabstand aus, wenn ein Melanom mit Tumordicke 1,2 mm mit 1 cm klinischem Sicherheitsabstand exzidiert wurde?

- a) Ja
- b) Nein

4.2 Reichen 6 mm histologischer Sicherheitsabstand aus, wenn ein Melanom mit Tumordicke 1,2 mm mit 1 cm klinischem Sicherheitsabstand exzidiert wurde?

- a) Ja
- b) Nein

4.3 Reichen 4 mm histologischer Sicherheitsabstand aus, wenn ein Melanom mit Tumordicke 1,2 mm mit 1 cm klinischem Sicherheitsabstand exzidiert wurde?

- a) Ja
- b) Nein

5. Zu welchem Zeitpunkt nach Exzision des primären Melanoms ist eine Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation noch sinnvoll bzw. würden Sie diese noch durchführen?
- 5.1 Nach 1 Monat
- a) Ja
  - b) Nein
- 5.2 Nach 2 Monaten
- a) Ja
  - b) Nein
- 5.3 Nach 3 Monaten
- a) Ja
  - b) Nein
- 5.4 Nach 6 Monaten
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.1.1 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *an den Extremitäten* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.1.2 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *an den Extremitäten* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.1.3 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *an den Extremitäten* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein

- 6.1.4 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *am Rumpf* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.1.5 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *am Rumpf* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.1.6 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *am Rumpf* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.1.7 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *am Kopf / Hals* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.1.8 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *am Kopf / Hals* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.1.9 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *am Kopf / Hals* mit 1 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.2.1 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *an den Extremitäten* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein

- 6.2.2 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *an den Extremitäten* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.2.3 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *an den Extremitäten* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.2.4 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *am Rumpf* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.2.5 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *am Rumpf* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.2.6 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *am Rumpf* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.2.7 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *am Kopf / Hals* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Dehnungsplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein
- 6.2.8 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundener Nachexzision des primären Melanoms *am Kopf / Hals* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Verschiebeplastik* noch für sinnvoll?
- a) Ja
  - b) Nein

6.2.9 Erachten Sie die Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation nach bereits stattgefundenener Nachexzision des primären Melanoms *am Kopf / Hals* mit 2 cm Sicherheitsabstand und Wundverschluss mittels *Hauttransplantat* noch für sinnvoll?

- a) Ja
- b) Nein

7.1 Wann führen Sie die Injektion eines Farbstoffs (Patentblau V / Methylenblau) um den Primärtumor bzw. um die Narbe vor der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation durch?

- a) Immer Blaufärbung
- b) Nie Blaufärbung
- c) Bei Bedarf Blaufärbung; Begründung:.....

7.2 Ist bei Ihren Patienten durch die Anwendung des Farbstoffs (Patentblau V / Methylenblau) im Rahmen der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation eine allergische Reaktion aufgetreten?

- a) Ja → bei wie vielen Patienten? .....  
Art der allergischen Reaktion? .....

- b) Nein, nie

7.3 Ist bei Ihren Patienten durch die Anwendung des Farbstoffs (Patentblau V / Methylenblau) im Rahmen der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation eine Tätowierung aufgetreten?

- a) Ja → bei wie vielen Patienten? .....

- b) Nein, nie

7.4 Falls bei Ihren Patienten durch die Anwendung des Farbstoffs (Patentblau V / Methylenblau) im Rahmen der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation eine Tätowierung aufgetreten ist – welcher Art war diese?

- a) Permanente Tätowierung
- b) Temporäre Tätowierung → über wie viele Monate bestehend? .....

8. Wie viele der szintigraphisch markierten Lymphknoten entfernen Sie bei der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation

- a) Immer nur den ersten Lymphknoten
- b) Nur den ersten Lymphknoten, wenn alle anderen Lymphknoten eindeutig nachgeschaltet sind
- c) Alle Lymphknoten, die 10% der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten Lymphknotens zeigen
- d) Alle Lymphknoten, die 20% der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten Lymphknotens zeigen
- e) Alle Lymphknoten, die 30% der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten Lymphknotens zeigen
- f) Alle Lymphknoten, die 40% der Aktivität des am stärksten szintigraphisch markierten Lymphknotens zeigen
- g) Alle szintigraphisch markierten Lymphknoten

9.1 Welches operative Vorgehen bevorzugen Sie bei Lentigo maligna an „ungünstigen“ Lokalisationen (Gesicht, Akren, Genitalbereich)?

- a) Exzision / Nachexzision mit empfohlenem Sicherheitsabstand von 0,5 cm und konventionelle histologische Aufarbeitung
- b) Exzision / Nachexzision mit an die anatomischen Gegebenheiten adaptierten Sicherheitsabständen (ggf. auch deutlich unter von 0,5 cm) und histologische Aufarbeitung mittels lückenloser schnittrandkontrollierter Histologie
- c) Grundsätzlich an allen Lokalisation kleinerer Sicherheitsabstand ( $< 0,5$  cm) und histologische Aufarbeitung mittels lückenloser schnittrand-kontrollierter Histologie

Freitext / Anmerkungen: .....

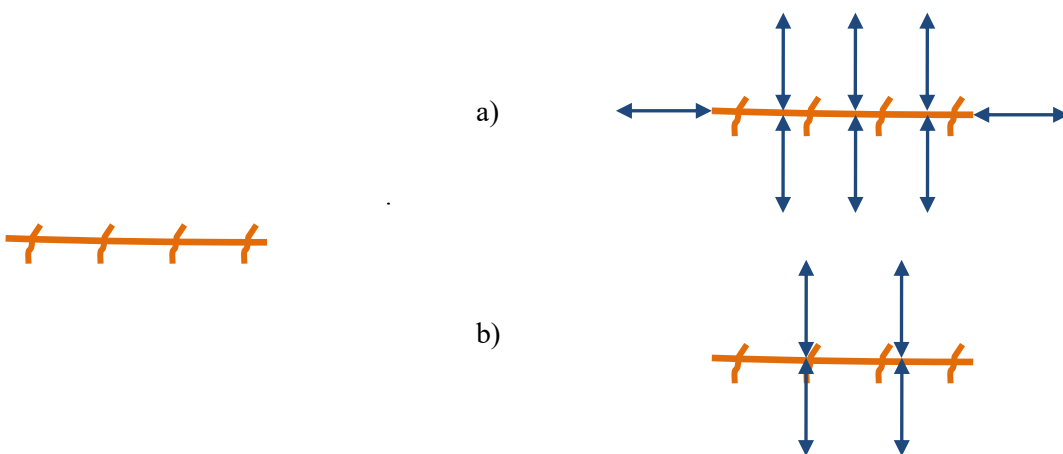
.....



9.2 Welches operative Vorgehen bevorzugen Sie bei Lentigo maligna Melanom an „ungünstigen“ Lokalisationen, wie Gesicht, Akren, Genitalbereich?

- a) Exzision / Nachexzision mit empfohlenem Sicherheitsabstand von 1 bzw. 2 cm und konventionelle histologische Aufarbeitung
- b) Exzision / Nachexzision mit an die anatomischen Gegebenheiten adaptierten Sicherheitsabständen (ggf. auch deutlich unter 1 bzw. 2 cm) und histologische Aufarbeitung mittels lückenloser schnittrand-kontrollierter Histologie
- c) Grundsätzlich an allen Lokalisation kleinerer Sicherheitsabstand ( $< 1$  bzw. 2 cm) und histologische Aufarbeitung mittels lückenloser schnittrand-kontrollierter Histologie

10. Wie würden Sie bei einer Nachexzision mit Sicherheitsabstand die Abmessung des Sicherheitsabstandes (0,5, 1 bzw. 2 cm  $\leftrightarrow$ ) vornehmen?





LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

Jahn, Katharina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Praktisches Vorgehen bei der operativen Versorgung von Patienten mit malignem Melanom**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 02.04.2020

Ort, Datum

Katharina Jahn

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand